

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

453

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CHAIN

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 19 Janvier 1934, à Asnières (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

21 MAI 1963

**LES APPLICATIONS CLINIQUES
DU DOSAGE DES BARBITURIQUES
AU COURS DES INTOXICATIONS AIGÜES**

Président : M. GAULTIER, Professeur

IMPRIMERIE FABRE & Co
12, RUE FERMAT, 12
PARIS - XIV

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CHAIN

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 19 Janvier 1934, à Asnières (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

21 MAI 1963

**LES APPLICATIONS CLINIQUES
DU DOSAGE DES BARBITURIQUES
AU COURS DES INTOXICATIONS AIGÜES**

Président : M. GAULTIER, Professeur

IMPRIMERIE FABRE & C^e
12, RUE FERMAT, 12
PARIS - XIV

1871-1872

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.),

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Jean VERNE — 2^e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educ. phys. et aux Sports	CHALLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (La-	N...
riboisière)	VERNE (J.)
Histologie	JOANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive	DESOILLE (H.)
Médecine du Travail	PIEDELIEVRE (R.)
Médecine légale	FASQUELLE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie) . .	GALLIARD (H.)
Parasitologie	HUGUIER (J.)
Pathologie chirurgicale	LAVIER (G.)
Pathologie exotique	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie expérimentale et comparée . .	MILLIEZ (P.)
Pathologie médicale	TURIAF (J.)
Pathologie respiratoire	BOUDIN (G.)
Pathologie et thérapeutique générales . .	CHEYMOL (J.)
Pharmacologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie	LEPAGE (F.)
Physiologie et pathologie obstétricale . .	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Physique médicale	DESGREZ (H.)
Radiologie médicale	N...
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimen-	CONTE (M.)
tales	
Thérapeutique	

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.) — <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) — <i>Sal-</i> <i>pêtrière</i> : SICARD (A.) — <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Co- chin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Brous- sais)	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants- Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants- Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude- Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encé- phale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker) ..	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Bouicaut</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Broussais</i> : SOULIÉ (P.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN- BESANÇON (L.), BROUET (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) — <i>Pitié</i> : DREYFUS (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais).	GENNES (L. DE)
Clinique médicale du diabète sucré et des ma- ladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) : MERGER (R.)	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port- Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboi- sière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Sal- pêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint- Antoine)	LEMAIRE (A.)

Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.) LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)
--------------------	---

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.) ; COUINAUD (C.) ; GILLOT (C.) ; OLIVIER (G.).

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.* ; MM. ABELANET (R.) ; BUSSEY (F.) ; CHOMETTE (G.) ; GOUYGOU (Ch.), *m. conf.* ; NEZELOFF (Ch.) ; ORCEL (L.) ; PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.) ; VOURC'H (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIER (P.) ; CHRISTOL (D.) ; LE MINOR (L.) ; TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.* ; BOURILLON (R.) ; CARTIER (P.) ; DREYFUS (J.-Cl.) ; GONNARD (P.) ; KRUEH (J.) ; JÉROME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports :

M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.) ; DENOIX (P.) ; MATHÉ (G.) ; SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.) ; DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.) ; BILSKI-PASQUIER (G.) ; DAUSSET (J.) ; DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COUJARD (R.), *pr. s. ch.* ; MAROIS (M.) ; RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.) ; CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.* ; BLANCHER (G.) ; Mlle CORREHURST (L.) ; M. SAPIN-JALOUS-TRÉ (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.) ; DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. DEROBERT (L.), *pr. s. ch.* ; FOURNIER (E.) ; GUENIOT (M.) ; HADENGUE (A.).

Médecine du Travail :

M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie :

M. PERTUISSET (B.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.) ; HERVET (E.) ; LE LORIER (G.) ; LÉVY (J.) ; MORIN (P.) ; MUSSET (R.) ; ROBEY (M.) ; SENEZE (J.) ; SUREAU (C.) ; THOYER-ROZAT (J.).

Ophthalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.) ; DUBOIS (A.) ; SARAUX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.) ; MEARY (R.) ; POSTEL (M.) ; RAMADIER (J.).

Oto-rhino-laryngologie :

MM. DEBAIN (J.) ; PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.) ; LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.) ; BINET (J.-P.) ; CAUCHOIX (J.) ; CERBONNET (G.) ; CHATELIN (C.-L.) ; DUBOST (Ch.) ; DUBOST (Cl.) ; FAUREL (J.) ; FLA-
BEAU (F.) ; GARBAY (M.) ; GARNIER (H.) ; GAUDART D'ALLAINES (Cl. de) ; GERMAIN (A.) ; LATASTE (J.) ; LÉVÊQUE (B.) ; LOYGUE (J.) ; MERCADIER (M.) ; NATALI (J.) ; PELLERIN (D.) ; PERROTIN (J.) ; ROBERT (H.) ; THOMERET (G.).

Pathologie exotique :

M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.) ; BERTHAUX (P.) ; BOIVIN (P.) ; CROSNIER (J.) ; HARTMANN (L.) ; LÉPER (J.) ; MAURICE (J.) ; MIKOL (Cl.) ; RICHET (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.) ; BOUVIER (J.) ; BOUVRAIN (Y.) ; BRICAIRE (H.) ; BRISSAUD (H.) ; BROCARD (H.) ; BUGE (A.) ; CATTINAT (J.) ; CHRÉTIEN (J.) ; COBLENTZ (B.) ; CONTAMIN (F.) ; COURY (C.) ; ETIENNE (J.-P.) ; FREZAL (J.) ; FRITEL (D.) ; HENNEQUET (A.) ; HIMBERT (J.) ; HOUSSET (E.) ; LAROCHE (Cl.) ; LESOBRE (R.) ; MACREZ (C.) ; MOREAU (L.) ; NICK (J.) ; ROYER (P.) ; TOURNEUR (R.) ; WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. JOSEPH (R.) ; LAFOURCADE (J.) ; LEPERCQ (G.) ; MANDE (R.) ; MOZZICONACCI (P.) ; POLO-NOVSKI (C.) ; ROSSIER (A.) ; VIATTE (J.).

Pharmacologie :

MM. BOISSIER (J.) ; LECHAT (P.).

Physiologie :

MM. BARBES (G.) ; DEJOURS (P.) ; DURAND (J.) ; GIRARD, *m. conf.* ;

HUGELIN (A.) ; SCHERRER (J.).

Physique médicale :

MM. CHANTEUR (J.) ; GOUGEROT (L.), *m. conf., pr. s. ch.* ; GREMY (F.), *m. conf.* ; MILHAUD (G.) ; PELLERIN (P.) ; ROUCAYROL (J.-Cl.) ; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie :

MM. KRÉIS (B.) ; MEYER (A.) ; RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :

MM. DENIKER (P.) ; DUCHÉ (D.) ; FLAVIGNY (H.) ; LAPRESLE (F.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :

M. CERNÉA (P.) ; Mme CHAPUT (A.), *m. conf. agr.* ; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :

MM. CHASSAGNE (P.) ; LAMOTTE (M.) ; MARCHE (J.).

Urologie :

MM. AUVERT (J.) ; MOULONGUET (A.) ; QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale :

MM. ABOULKER (P.) ; AMELINE (A.), *pr. s. ch.*, VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :

MM. PERRAULT (M.) ; RAMBERT (P.) ; THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :

MM. GRASSET (J.) ; MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :

MM. DESVIGNES (P.) ; OFFRET (G.).

Clinique oto-rhino-laryngologique :

M. MADURO (R.).

Clinique pédiatrique et puériculture :

M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique :

M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*
Pathologie chirurgicale M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . M. LENA (J.)
Secrétaire principal Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GAULTIER

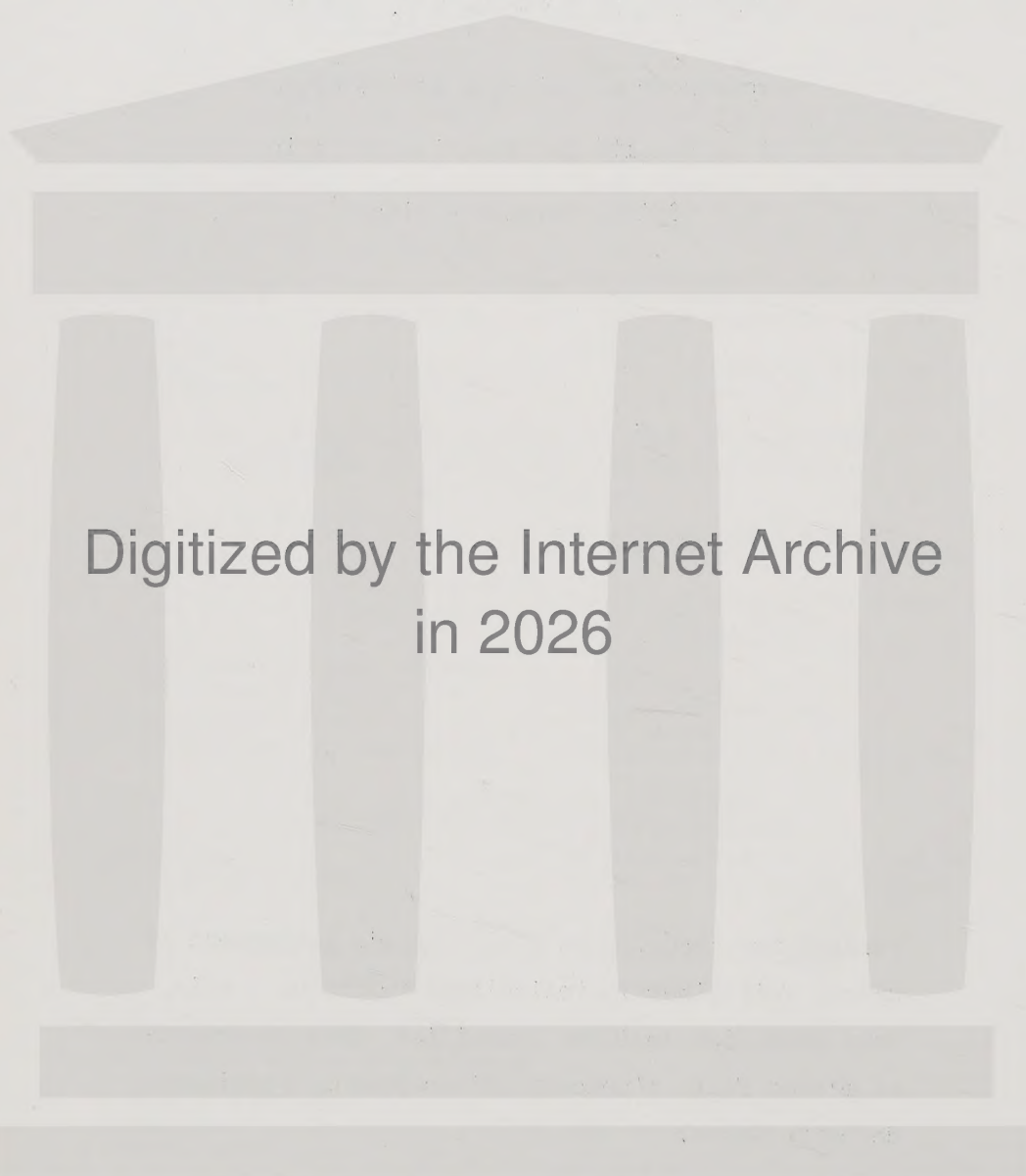
Professeur de Clinique Toxicologique

à la Faculté de Médecine de Paris

(Hôpital Fernand - Vidal)

Pendant une année, vous m'avez appris patiemment et m'avez fait aimer la toxicologie clinique ; puis, vous avez bien voulu me conseiller dans ce travail et m'avez fait l'honneur d'accepter la Présidence de cette thèse.

Je vous demande d'y trouver l'expression de ma respectueuse reconnaissance et de mon affectueuse gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152008_0012

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ FOURNIER

Agrégé de l'Université,
Professeur Agrégé de Médecine Légale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Assistant des Hôpitaux de Paris

qui a compris que ce travail me
plairait, qui m'a conseillé avec indulgence et sur
un plan qui m'a fait oublier combien je pouvais être
ignorant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Pierre GERVAIS

Assistant des Hôpitaux de Paris

Il fut un guide précieux et sut m'inculquer
auprès des malades les rudiments et les impératifs de la
réanimation.

Son enthousiasme constant fut,
et restera pour moi un exemple.

A MES MAITRES D'EXTERNAT
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Docteur CALVET,
Monsieur le Docteur CLAISSE,
Monsieur le Docteur PESTEL,
Monsieur le Docteur de GRACIANSKY,
Monsieur le Professeur SOULIE,
Monsieur le Professeur Agrégé MUSSET,
Monsieur le Docteur JAMAIN;

Et à leurs ASSISTANTS;

Qu'ils veuillent bien accepter mes remerciements pour
ce qu'ils m'ont appris et pour le bon accueil que
j'ai reçu dans leurs services.

P L A N

I/ INTRODUCTION

II/ METHODE de DOSAGE des BARBITURIQUES selon la TECHNIQUE de BOURDON et YOUNGER

- a) Extraction du toxique
- b) Dosage proprement dit :
 - 1 - Réactions colorimétriques; critiques.
 - 2 - Méthodes spectrographiques :
 - principes généraux;
 - technique de BOURDON et YOUNGER.
- c) Identification :
 - 1 - Microsublimation
 - 2 - Méthodes chromatographiques.

III/ INTERET du DOSAGE des BARBITURIQUES en TOXICOLOGIE CLINIQUE :

- a) Intérêt diagnostic
- b) Intérêt au cours de l'évolution des intoxications aiguës :
 - 1 - pour le pronostic;
 - 2 - pour suivre l'élimination du barbiturique hors de l'organisme; rappel du métabolisme des barbituriques :
 - absorption;
 - diffusion dans les liquides de l'organisme;
 - fixation tissulaire;
 - élimination : destruction hépatique et élimination urinaire;
 - élimination rénale des barbituriques :
 - = expérimentalement (travaux de MOLLARET et Coll.)
 - = en clinique toxicologique.

c) En pratique clinique :

- traitement d'alcalinisation;
- taux plasmatiques des barbituriques;
- étude clinique de l'élimination urinaire des barbituriques.

IV/ ETUDE CLINIQUE des INTOXICATIONS AIGUES par les BARBITURIQUES
(Observations cliniques) :

a) Intoxications aiguës par les barbituriques ingérés isolément :

1 - Intoxications par les barbituriques à action lente et prolongée :

- intoxications par le Gardénal ;
 - = intoxications guéries;
 - = intoxications mortelles;
 - = intoxications chez les épileptiques;
 - = intoxications par l'Orténal.
- intoxication par le Sonéryl;
- intoxications par l'Eunoctal.

2 - Intoxications aiguës par les barbituriques à action rapide :

- intoxications par le Séco-barbital;
- intoxications par le Binotal;
- intoxications par le Nembutal.

b) Intoxications par les barbituriques associés entre eux;

c) Intoxications mixtes;

d) Intoxication barbiturique et diabète.

V/ CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE.

--:--:--:--:--:--

I N T R O D U C T I O N

Les intoxications aiguës par les barbituriques sont les plus fréquentes des intoxications, les dérivés de la Malonylurée étant nombreux et largement prescrits. La consommation annuelle de barbituriques en France serait voisine de 100 tonnes ! Ce sont en effet, des drogues de maniement facile, qui permettent, le plus souvent, un sommeil satisfaisant. Nombreux sont les malades à qui ils furent prescrits une fois, qui en continuent indéfiniment l'usage.

Les empoisonnements par les barbituriques sont pratiquement toujours volontaires. ACHARD (1,2) estimait que l'intoxication barbiturique est toujours le fait du malade lui-même, "à cause de la difficulté qu'éprouvait un criminel à faire absorber à sa victime, à son insu, le grand nombre de comprimés médicamenteux nécessaire pour constituer la dose mortelle du dérivé barbiturique choisi comme poison, et à cause du peu de souci d'épargner les souffrances à sa victime qu'éprouve en général un assassin, contrairement au sujet qui veut se suicider et qui craint pour lui la douleur". De fait, nous n'avons observé, sur 312 cas d'intoxications barbituriques aiguës, aucun empoisonnement dû à une main criminelle.

Les intoxications aiguës par surdosage ou erreur de dosage thérapeutiques nous semblent exceptionnelles. Nous en avons observé deux cas, et encore sont-ils douteux. D'après BACHMAN (3), à côté des insomniaques, des hyperalgiques chez qui on prescrit le médicament, et qui, pour augmenter l'effet thérapeutique jugé par eux insuffisant, en absorbent des quantités beaucoup plus importantes, à côté de ceux-ci, il faut placer les toxicomanes avérés, qui ajoutent à leur toxicomanie habituelle, une nouvelle intoxication, et qui, un beau jour, "forcent la dose".

Par ailleurs, toutes les statistiques insistent sur le fait que ce mode de suicide est l'apanage des jeunes, des femmes jeunes surtout; pour nous, 27 % d'hommes contre 73 % de femmes.

Si le plus souvent l'intoxication est due à l'absorption d'un seul barbiturique, il arrive aussi que le candidat au suicide ait associé deux ou plusieurs dérivés de l'acide barbiturique, ou encore, ait absorbé deux toxiques de nature différente (phénothiazines, tranquillisants, oxyde de carbone, alcool... etc... en même temps que le barbiturique). Ces faits posent des problèmes importants et difficiles au médecin-réanimateur, chargé du traitement de telles intoxications. De la connaissance de la nature de l'intoxication, donc du ou des toxiques ingérés, dépendra, en grande partie, son attitude thérapeutique.

La quantité de toxique absorbée a, bien sûr, aussi, une grande valeur pronostique; elle permet de se faire une idée, confrontée avec les données de l'examen clinique et des examens de laboratoire, de la gravité de l'intoxication,

en particulier des risques de survenue des complications respiratoires et cardiaques, redoutables. Il arrive parfois que le nom et la quantité exacts du barbiturique ingéré soient connus du médecin dès l'arrivée de l'intoxiqué au Centre de traitement; mais le plus souvent, ces données sont soit méconnues, soit approximatives et majorées par l'entourage, ou cachées par l'intoxiqué lui-même, lorsqu'il peut encore répondre aux questions qu'on lui pose.

Il est donc indispensable d'avoir un moyen objectif de connaître, d'une part l'existence et, si possible, la quantité de barbiturique contenu dans les urines, et surtout dans le sang; éventuellement aussi dans les vomissements ou le liquide de lavage gastrique des intoxiqués.

Ainsi, à l'Hôpital Fernand-Widal, a été mise au point une méthode spectrographique de détection et de dosage des dérivés de la Malonylurée, permettant le diagnostic certain et le traitement des intoxications aiguës, dans le cadre du Centre de Traitement des Intoxications, dirigé par notre Maître, le Professeur M. GAULTIER.

Cette méthode est utilisée depuis deux ans environ dans ce service. Après un rapide exposé de sa technique, mise au point par BOURDON et YOUNGER (4), nous en étudierons les résultats et leur interprétation en regard du diagnostic, de l'évolution et du traitement des intoxications barbituriques (et des intoxications mixtes) qu'il nous a été donné d'observer.

Nous voudrions à ce propos adresser à Monsieur le Professeur Agrégé BOURDON et à ses Collaborateurs de la Pharmacie de l'Hôpital Fernand-Widal, nos remerciements puisqu'ils ont permis ce travail. En effet, les dosages des barbituriques sont demandés quotidiennement et même plusieurs fois par jour, dans la journée comme de nuit, en particulier, au moment de l'admission des intoxiqués au Centre de Traitement de l'Hôpital Fernand-Widal. La collaboration entre le Centre Antipoisons et le Laboratoire de Biochimie fut toujours étroite et fructueuse.

En vingt et un mois, de janvier 1961 à octobre 1962, 949 intoxiqués ont été admis au Centre Antipoisons de l'Hôpital Fernand-Widal. Plus de 75 % de ces intoxiqués avaient absorbé des barbituriques. Parmi les 312 observations que nous avons retenues, les comas barbituriques représentent 70 % des cas, les comas mixtes 30 %. Le pourcentage des décès n'est que de 4,5 % (14 décès sur 312 intoxications).

Le tableau suivant représente le classement des 312 observations étudiées en fonction du ou des toxiques ingérés.

On y remarque :

- le grand nombre des intoxications par le Gardénal et l'Imménocet ;
- la moins grande fréquence des intoxications mixtes par rapport aux intoxications par un seul ou plusieurs barbituriques (70 %).

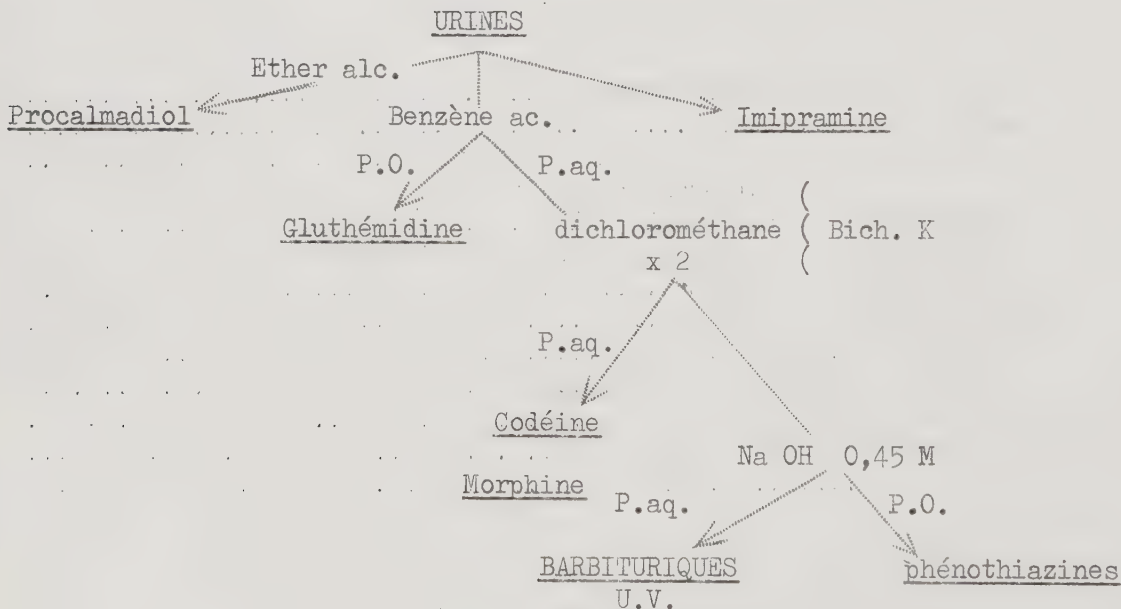
La METHODE de DOSAGE des BARBITURIQUES

selon la TECHNIQUE de BOURDON et YOUNGER

Elle présente trois étapes :

- 1) d'abord, l'extraction et l'identification du ou des produits toxiques contenus dans les urines ;
- 2) puis le dosage du barbiturique dans le sang, les urines et, éventuellement, dans le LCR ;
- 3) enfin, l'identification du barbiturique selon sa rapidité et sa durée d'action (barbituriques lents ou rapides), selon sa structure chimique.

I.- La fréquence des associations toxiques (30 % des cas) justifie le dépistage primaire que constitue l'extraction du toxique à partir des urines, selon le schéma suivant :



Mais on sait que si l'élimination des barbituriques est précoce, elle n'est pas immédiate et se produit quatre à cinq heures après l'ingestion du toxique.

II.- Les dosages des barbituriques dans les urines et surtout dans le sang ont donc une grande valeur.

1°) Les méthodes spectrophographiques de dosage sont préférables aux réactions colorimétriques dont le type est représenté par la réaction de W. PARRI à l'azotate de Cobalt en milieu ammoniacal (5), ou par celle de PAGET et DESGDT qui introduisent dans le milieu du cyanure de potassium (6).

En effet, en ce qui concerne la spécificité de la réaction de PARRI et de ses dérivés, HERWICH (7) souligne qu'elle est négative avec les dérivés substitués à l'azote, ou dérivés N-substitués, comme l'Evipan et le Prominal, résultat confirmé par PESEZ (8). Pourtant, LACHAUX (9) note la possibilité de mettre en évidence les dérivés N-substitués par le réactif au cobalt, selon la méthode de PARRI, mais la stabilité de ces complexes n'est réalisée qu'en milieu alcoolique anhydre, ou épisodiquement, en milieu chloroformique anhydre.

Quant à la sensibilité de la réaction de PARRI, elle est très variable selon le mode opératoire des auteurs; il semble qu'au mieux (PESEZ, 8) on puisse déceler la présence de 5/10 mg de Gardénal ou de 1 mg de Véronal.

Enfin, H. GRIFFON et R. LE BRETON (10) ont étudié la stabilité de la réaction et son rendement colorimétrique pour les dérivés barbituriques suivants :

- Barbituriques à substitution aliphatique et cyclique. Barbital, Gardénal, Rutonal, Sonéryl, Dial, Phanodorme;
- Barbituriques N-substitués : Evipan, Prominal.

Les courbes de l'évolution de la densité optique, en fonction du temps, révèlent que la réaction acquiert dès le début son maximum d'intensité, qu'elle est très stable pendant au moins trente minutes, et qu'elle évolue d'une manière sensiblement identique pour tous les barbituriques essayés du type Véronal. Par contre, elle est relativement très fugace pour les dérivés N-substitués, la stabilité de la réaction étant plus faible pour l'Evipan que pour le Prominal.

La méthode permet de doser des prises de 1/10 à 1 mg. des divers barbituriques du type Véronal en solution pure, avec une erreur ne dépassant pas $\pm 2 \%$. En ce qui concerne les dérivés N-substitués, le dosage est également possible avec la même précision, en ayant soin de pratiquer la mesure au bout de trente secondes.

2°) Les méthodes spectrophographiques sont préférables, car la méthode de PARRI ne peut être en fait que qualitative pour de faibles doses et est assez peu sensible;

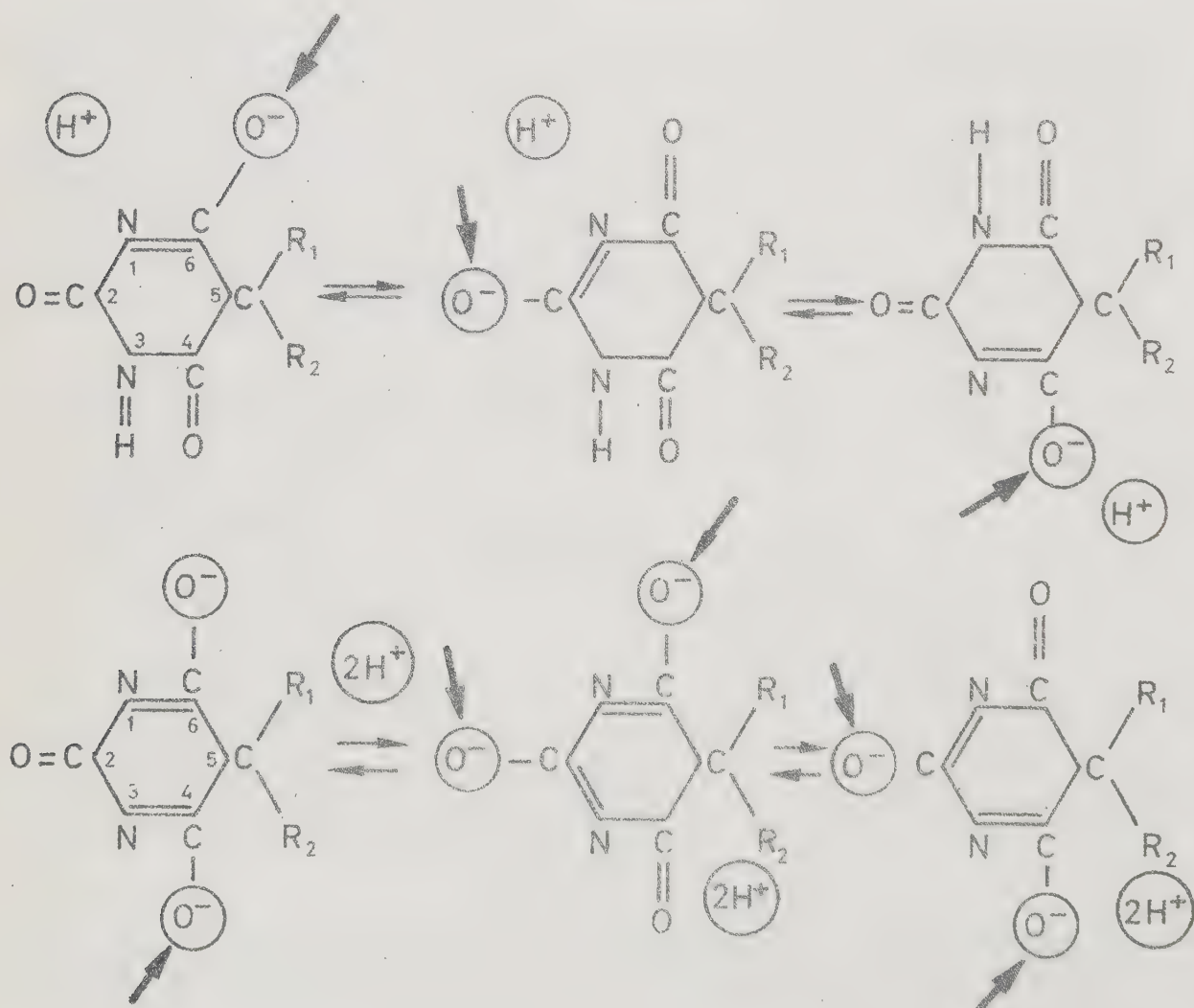
a) ces méthodes reposent sur le principe suivant :

le noyau barbiturique substitué dans les composés hypnotiques, par des dérivés faiblement polaires, polaires, possède un spectre d'absorption qui dépend du pH :

- une première ionisation en milieu aqueux (pH compris entre 1 et 10,5) est rendue nette par des phénomènes de résonance, qui expliquent le caractère acide des barbituriques :

- une seconde ionisation n'apparaît qu'en milieu alcalin fort.

Ces deux ionisations sont résumées dans les schémas ci-dessous (11):



En outre, les propriétés spectrales dans l'U.V. d'un barbiturique dépendent de son état d'ionisation :

- sous forme non ionisée (pH acide), on note la présence d'un très faible maximum d'absorption vers 2 400 °A ;
- avec la première ionisation (pH compris entre 8 et 10,5, apparaît un maximum beaucoup plus important, vers 2 400 °A ;
- avec la deuxième ionisation (pH supérieur à 10,5), se manifeste au contraire, un minimum vers 2 350 °A, et par contre, un maximum vers 2 550-2600 °A.

Ces propriétés spectrales sont communes à tous les barbituriques non substitués à l'azote; avec ceux-ci, la seconde ionisation ne peut pas se manifester; seules varient les valeurs absolues des maximums d'absorption. Dans le cas des thiobarbituriques, les maximums d'absorption sont déplacés vers les grandes longueurs d'onde.

Mais dans le sang et les urines, plusieurs composés présentent des absorptions non négligeables et peuvent interférer dans les résultats du dosage; ce sont :

- soit des composés normaux :
hormones;
lipides et acides gras;
- soit des médicaments ou leurs métabolites :
dérivés salicylés, que l'on élimine au préalable, par un lavage avec un tampon phosphate ;
métabolites des sulfamides (sulfanilamide, sulfamides diurétiques);
métabolites des barbituriques à cycle intact, qui possèdent les mêmes propriétés spectrales, liées à l'ionisation; c'est le cas de l'Imménoc-tal, du Nembutal, de l'Amytal, qui subissent dans le foie une oxydation de leur chaîne latérale;
la Mysoline enfin, ou éthyl-hexa-hydro-dioxo-phénylpyrimidine qui s'oxyde en phénobarbital, peut jouer un rôle parasite, en cas d'intoxication chez un épileptique.

Par contre, aucune erreur n'est possible avec :
les dérivés de la Phénothiazine;
le Dihydan;
le Doridène;
et le Méprobamate.

Quant aux dérivés de la Diéthylaminoantipyrine (pourtant fortement absorbants en U.V.) et aux pénicillines, streptomycines et tétracyclines, ils n'ont pas d'absorption dans la zone d'absorption des barbituriques.

A partir de ces données générales, il est aisé de prévoir que la mesure de l'intensité d'absorption à 2600 °A d'un résidu d'extraction amené à pH 13, sera proportionnelle à la teneur en barbituriques, mais entachée d'une erreur par excès due à la présence des impuretés extraites conjointement avec les barbituriques. BROUGHTON (12) conseille d'opérer une double mesure de la densité optique à 2600 °A, à deux pH différents : pH 13 (seconde ionisation) et pH 10 (première ionisation); ainsi l'absorption due aux barbituriques n'est pas la même, tandis que l'absorption des composés cités ci-dessus est identique; par soustraction des valeurs obtenues, on élimine donc cette interférence. BORN (13) préfère opérer la lecture à 2600 °A plutôt qu'à 2390 °A, longueur d'onde à laquelle l'absorption de base aux deux pH indiqués ne s'annule pas complètement.

b) Utilisant ces principes généraux du dosage des barbituriques, BOURDON et YOUNGER (4) ont mis au point une technique qui comporte schématiquement :

- 1 - une extraction en milieu acide par le Dichlorométane, du sérum ou de l'urine absorbés par du sulfate de sodium anhydre;
- 2 - une purification éventuelle de l'extrait par lavages avec une solution de phosphates tamponnée à pH 7,4, qui extrait surtout les dérivés acides organiques (salicylés en particulier), et laisse le barbiturique en phase solvante;
- 3 - un passage du barbiturique en phase aqueuse par une solution de soude 0,45 M (pH 13);
- 4 - l'ajustage à un volume déterminé de deux parties aliquotes identiques :
 - d'une part, avec de la soude 0,45 M (pH : 13);
 - d'autre part, avec une solution de chlorure d'ammonium (pH final : 10);
- 5 - des lectures à 2600 °A, d'où est déduite, après soustraction des deux valeurs obtenues, la teneur en barbituriques;
- 6 - les lectures complémentaires à 2380 °A et 2500 °A permettent de tracer une courbe d'absorption différentielle, dont la forme est caractéristique de la présence d'un barbiturique, en l'absence d'impuretés médicamenteuses.

L'ensemble des résultats obtenus par variation continue du pH se retrouve dans les deux courbes ci-après.

Avec cette méthode, le contrôle des résultats est excellent, si l'intoxiqué n'a pris que des dérivés barbituriques.

c) En fait, cette méthode générale n'est parfaitement adaptée qu'au Gardénal; mais l'absorption, étroitement proportionnelle aux taux de barbituriques, dépend de leur nature; si l'on excepte le barbital (ou véronal) dont l'absorption est élevée, il est pourtant possible de donner une valeur moyenne très acceptable du taux de barbituriques sanguin (valeur exprimée en γ par cm^3), par une évaluation en phénobarbital, toxique le plus souvent rencontré;

Deux règles pratiques peuvent être ainsi énoncées (11) :

- à dose de 25 γ par cm^3 , la lecture de la bande de première ionisation donnera une différence de densité optique de 1,0 ($\pm 15\%$);

- à dose de 25 γ par cm^3 , l'absorption à 2600 m μ donnera une densité optique de 0,9 ($\pm 25\%$) si la nature du barbiturique dosé est inconnue.

Au total : cette méthode de dosages des barbituriques dans les liquides biologiques est rapide et simple pour un opérateur entraîné; en deux heures au minimum, l'extraction et le dosage sont possibles.

Elle ne nécessite que de petites quantités de liquides biologiques et elle a une spécificité satisfaisante pour la drogue étudiée, malgré l'interférence possible de certains métabolites ou médicaments.

Enfin, elle est capable de déceler de très petites quantités de toxique dans peu de sang, d'urine ou de LCR.

III.- L'identification des diverses classes de barbituriques se justifie par la grande variété des dérivés de la Malonylurée utilisés dans un but de suicide.

a) La séparation la plus répandue en toxicologie est la microsublimation avec identification par les cristaux et les points de fusion; c'est une méthode bien trop longue pour être utilisée en clinique quotidiennement;

b) la méthode chromatographique est beaucoup plus rapide, et suffisante en toxicologie clinique;

- les solvants halogénés permettent une bonne séparation; or la méthode d'extraction primaire par le dichlorométhane est particulièrement favorable à cette séparation :

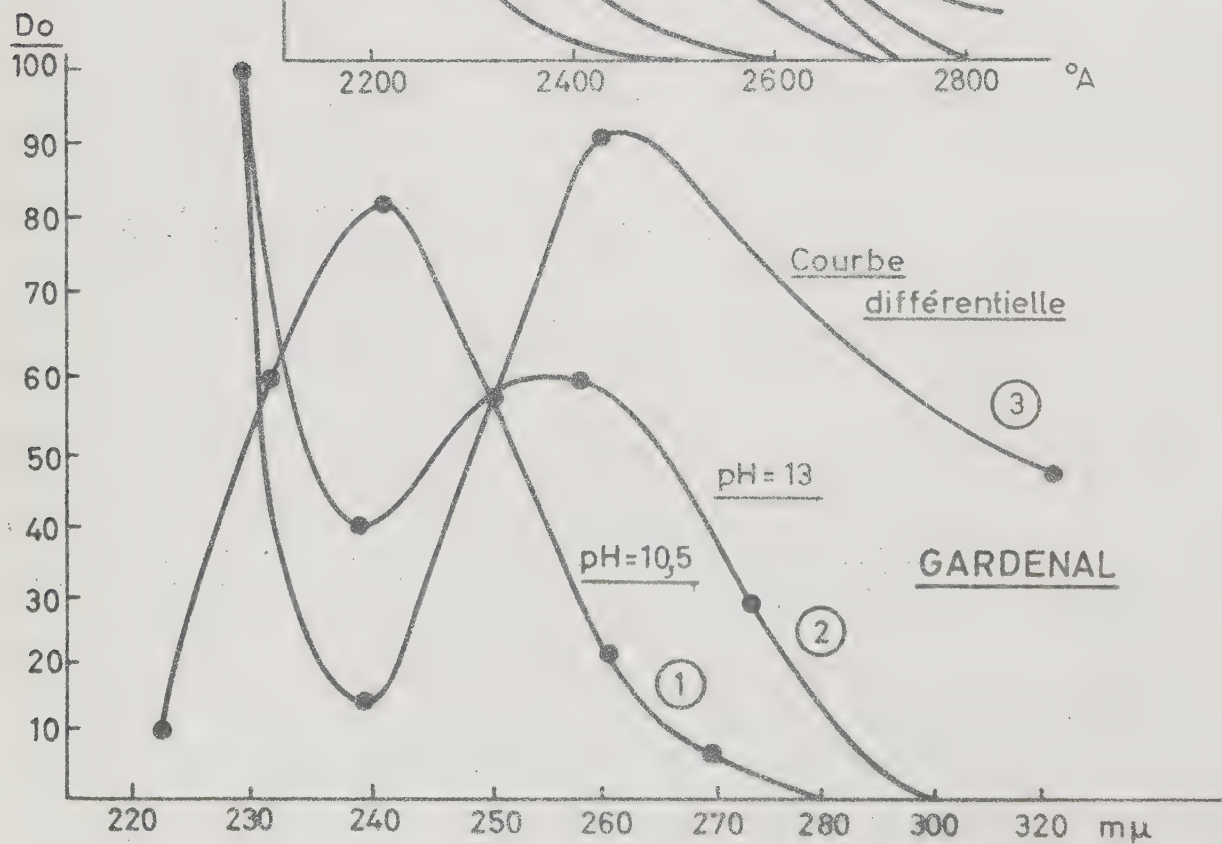
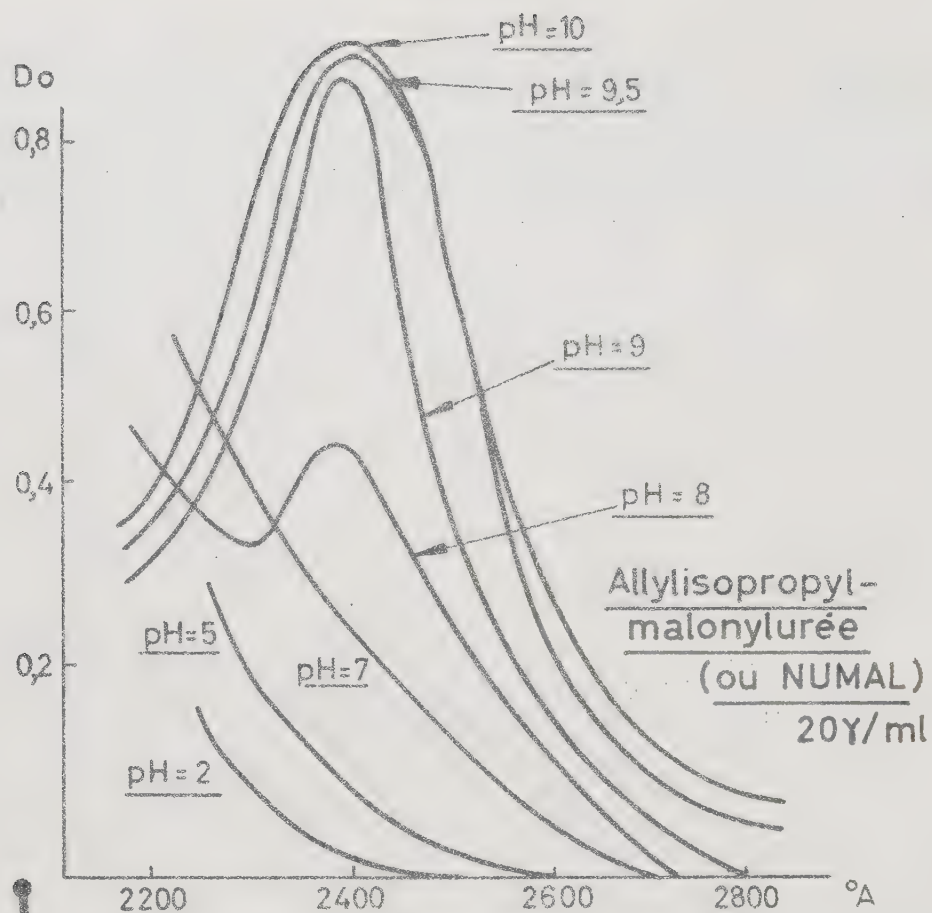
- la technique d'ALGERI et WALKER utilise le mélange Butanol-Ammoniaque-eau ; employée par CURZY, elle a été adoptée par le Centre de Traitement des Intoxications de l'Hôpital Fernand Vidal.

En deux heures de chromatographie ascendante, il est possible de séparer :

les barbituriques à action rapide : Amytal, Nembutal, Imménocet;

des barbituriques à action plus lente : Gardénal, Sonéryl, Eunocet.

.../...



Le contrôle est rapide par examen en lumière U.V. émettant à 2540 °A, qui permet de mettre en évidence les taches après projection diluée, ce qui confirme la variation d'absorption en fonction du pH, si caractéristique des barbituriques.

CURZY signale que le Cyclobarbitol absorbe légèrement à pH 7. De même, le Phénobarbitol qui peut être ainsi différencié du Véronal de Rf voisin et qui n'absorbe pas en milieu neutre.

Des méthodes colorimétriques peuvent être alors utiles.

Donc, on peut envisager le troisième temps d'identification couplé aux précédents sous la forme du schéma de la page suivante.

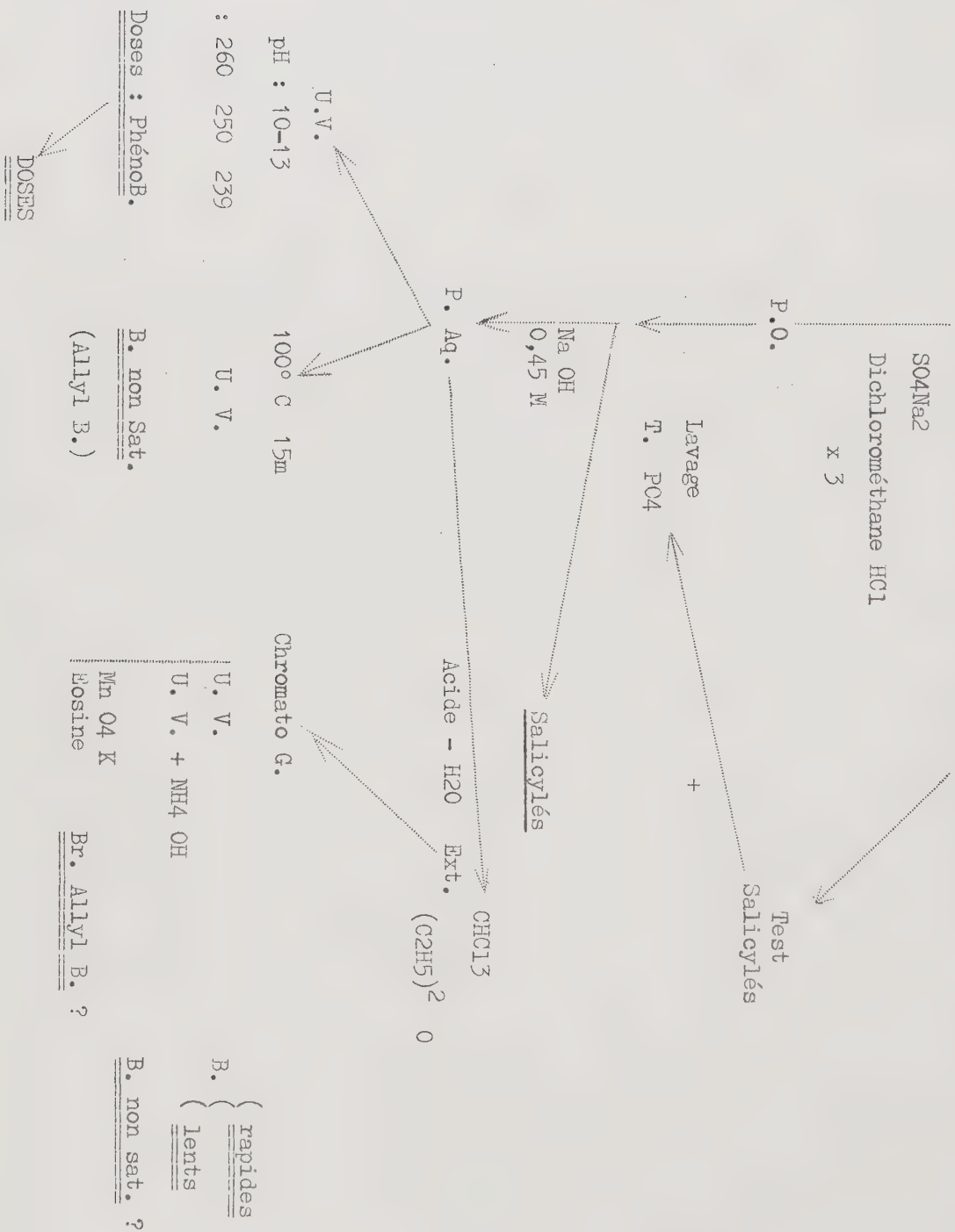
On résout ainsi la plupart des problèmes posés dans un délai de 4 à 5 heures environ, le temps de réponse positive "indéterminée" ne devant être beaucoup supérieur à une heure.

*

*

*

SANG - SERUM - URINE - LCR



DOSAGE - IDENTIFICATION

INTERET DU DOSAGE DES BARBITURIQUES

EN TOXICOLOGIE CLINIQUE

Cet intérêt se manifeste dès l'arrivée de l'intoxiqué au centre de traitement et se poursuit tout au long de l'évolution du coma, pendant laquelle les dosages sanguins et urinaires doivent être répétés quotidiennement, et même deux fois par jour.

I.- Le Diagnostic d'une intoxication barbiturique aiguë est souvent malaisé.

a) sur les caractères cliniques du coma, mais les formes atypiques sont fréquentes ;

b) sur les données fournies par l'interrogatoire de l'intoxiqué, lorsqu'il peut et accepte de répondre aux questions qu'on lui pose, ou par l'interrogatoire de l'entourage, qui a pu retrouver un ou plusieurs tubes ou emballages vides. Mais les intoxications volontaires les plus graves sont volontiers masquées par le sujet qui a préparé son acte.

En outre, les comas peu typiques et les empoisonnements par plusieurs drogues, ou par un barbiturique associé à l'alcool ou à l'oxyde de carbone, sont fréquents.

Tous ces cas posent des problèmes difficiles au médecin réanimateur qui reçoit l'intoxiqué.

L'extraction et le dosage des barbituriques dans les liquides biologiques doivent donc être systématiques et représenter un examen de routine, comme le dosage de l'azotémie en est un dans les centres de traitement des insuffisances rénales.

Ils ne nécessitent que de petits prélèvements (quelques ml. de sang veineux et d'urine), qui seront effectués dès l'admission de l'intoxiqué, en même temps que les premiers gestes d'urgence nécessités par la détresse vitale du sujet (déchoquage, luttés contre l'encombrement trachéo-bronchique, contre la défaillance respiratoire ...). Une heure après, le laboratoire peut affirmer l'étiologie de l'intoxication, et préciser, après deux heures de dosage, la quantité de barbituriques contenue dans le sang et dans les urines.

Extraction et dosage urinaires ne sauraient seuls suffire pour le diagnostic étiologique de l'intoxication, car l'élimination des barbituriques, si elle est rapide, n'est pas immédiate, et survient entre une et cinq heures après l'ingestion du poison. Il est fréquent d'ailleurs que la réaction de W. PARRI

.../...

soit négative, lorsqu'elle est pratiquée sur les premières urines recueillies chez l'intoxiqué dès son admission par sondage vésical; nous l'avons constaté souvent, et ce, coïncidant avec un pH urinaire bas, inférieur ou égal à 6 - 6,5.

Il peut arriver aussi que la vessie soit vide et que le cathétérisme soit blanc; il arrive que l'intoxiqué perde ses urines peu avant son arrivée à l'hôpital, ou encore qu'un collapsus tensionnel suffisamment rapide et important, ait arrêté la sécrétion urinaire.

En résumé, la recherche et le dosage des barbituriques dans le sang nous semble être le seul moyen d'affirmer avec certitude le diagnostic d'une intoxication barbiturique aiguë, tous les autres moyens, y compris les recherches dans les urines, étant des arguments de présomption.

Six observations nous sont apparues comme particulièrement intéressantes à ce sujet;

- la première est celle de Mme N., âgée de 62 ans, qui est admise à l'hôpital Necker, dans la nuit du 13 au 14 octobre 1962; elle est dans un coma profond et calme, avec grande hypotonie musculaire et mydriase bilatérale, sans aucun signe neurologique de localisation.

En fait, le tableau clinique est dominé par les troubles respiratoires importants :

respiration irrégulière et inefficace;

encombrement broncho-trachéal, et cyanose;

la tension artérielle est de 17/10, certainement élevée du fait de l'anoxie aiguë.

Le 14 à 16 heures, survient brutalement une apnée; après intubation trachéale, la malade est mise sous assistance respiratoire d'abord manuelle, puis par l'appareil de RUBEN-AMBU; à 17 heures 50, survient un arrêt cardiaque; le coeur se remet à battre en moins d'une minute grâce à un massage du coeur trans-pariétal; entre 17 heures 50 et 18 heures 30, surviennent trois chutes tensionnelles, qui sont traitées, avec succès, par la perfusion de huit ampoules de Levophed dans 500 ml. de sérum glucosé à 50 %/100.

Le 14 à 20 heures, la malade est transférée à l'hôpital Fernand WIDAL, par les soins du service du Docteur CARA, transfert motivé par la gravité de l'état clinique et par la possibilité de l'origine toxique du coma, ce qui n'a pu être prouvé, la réaction de PARRI ayant été négative à plusieurs reprises; effectivement, les recherches toxicologiques révèlent l'absence, dans le sang d'imipramine, de dérivés salicylés et de phénothiazines, et la présence de méprobamate et de barbiturique, à la dose de 55 0 par ml; dans les urines, la recherche de barbiturique est négative.

Cette intoxication mixte par le méprobamate et par un barbiturique, dont la nature chimique exacte ne fut pas précisée, se termina par le décès de la malade, le 16 octobre, dû à un collapsus irréversible à la Noradrénaline, l'état comateux ne s'étant pas amélioré et la ventilation spontanée étant restée pratiquement nulle depuis la première apnée du 14 octobre.

.../...

Cette observation pose plusieurs problèmes en rapport avec le diagnostic étiologique des comas; il est à souligner que l'enquête anamnétique, en particulier l'interrogatoire de l'entourage, ne révéla rien quant à la nature du poison ingéré. En outre, il est remarquable que plus de douze heures après l'ingestion du barbiturique, la recherche de barbiturique dans les urines ait été négative; il est vrai que le taux sanguin (55 γ /ml) était moyennement élevé. On conçoit les difficultés rencontrées lorsqu'il faut traiter de telles intoxications dans un hôpital où le dosage des barbituriques dans le sang n'est pas possible.

- La seconde observation est celle d'une femme de 40 ans, Mme D., admise dans le service dans le coma. L'entourage a retrouvé autour d'elle, des tubes vides de Tofranil, de Phénergan, de Largactil et de dérivés salicylés variés; or l'extraction du plasma révèle l'absence d'Imipramine, de Phénothiazines et de dérivés salicylés; par contre, elle retrouve des barbituriques au taux de 48 γ /ml; dans les urines, il y en a 40 par ml. Le barbiturique ingéré était le sécobarbital (Imménocet).

- Le cas de Mr G., est fréquent; ce n'est pas un éthylique connu, mais un jour il est transporté dans le service, comateux; on suspecte une intoxication éthylique aiguë. Sous ce masque se cache une intoxication barbiturique associée (35 γ par ml. de sang).

- A l'inverse, une autre malade est admise en urgence dans le coma, avec suspicion d'un empoisonnement par les barbituriques auxquels elle est habituée; la recherche de barbiturique dans le sang est négative, à plusieurs reprises; par contre, on trouve en abondance, des dérivés de la Phénothiazine; le produit ingéré était l'Alimémazine (Théralène).

- Mme M., est amenée comateuse à l'hôpital Fernand Widal, on ne possède aucune donnée permettant d'orienter l'étiologie de ce coma; c'est le laboratoire qui confirmera qu'il s'agit d'une intoxication par le méprobamate, les recherches de Tofranil, de barbituriques, de Phénothiazines, de Librium, de Doridène et de dérivés salicylés étant restées négatives.

- Enfin, le cas de Mr. M., est semblable. Il posait le problème de la nature d'un coma toxique; les recherches toxicologiques retrouvèrent dans le sang: du Tofranil, du Méprobamate et du Phénobarbital.

Au total, ces six exemples retenus parmi les 312 observations que nous avons étudiées, nous sont apparus comme particulièrement intéressants. Ils se présentent quotidiennement au Centre de traitement des intoxications de l'hôpital Fernand Widal.

II.- Intérêt du dosage des barbituriques au cours de l'évolution des intoxications aiguës.

Le traitement de ces intoxications, utilisé au Centre Poisons de l'hôpital Fernand Widal, vise essentiellement à l'élimination du barbiturique hors de l'organisme. Son efficacité est appréciée par des dosages des barbituriques dans le sang et dans les urines.

1°) Intérêt pour le pronostic de l'intoxication :

Mme H., 58 ans, est admise dans le service le 29 mars 1962, 48 heures après l'absorption de 6 gr. de Gardénal; elle est dans un coma flasque, calme, avec abolition de tous les réflexes. Le tableau clinique est dominé par : la tension artérielle très basse (7 de maxima) ; l'encombrement trachéobronchique très important ; et la dépression respiratoire.

La malade a d'ailleurs été transportée par les soins du service du Docteur CARA après trachéotomie, sous respiration assistée par l'appareil d'Engström.

A son arrivée, le taux de phénobarbital dans le sang est de 152 μ g par ml., chiffre très élevé; il est de 260 μ g par ml. d'urine.

Malgré le traitement efficace entrepris d'urgence, la malade mourut le 1er avril 1962, 48 heures après son admission, d'une chute tensionnelle brutale et irréversible, quelques minutes après une tentative d'arrêt de l'assistance respiratoire. En effet, des signes de réveil étaient apparus, et la ventilation spontanée était bonne.

Cette observation met en valeur plusieurs éléments essentiels du pronostic des intoxications aiguës par les barbituriques :

- le moins bon argument nous semble être la dose ingérée, car il faut tenir compte, d'une façon générale :

- de la sensibilité de chaque individu à une même dose;
- de vomissements éventuels, permettant une élimination d'une partie de la drogue ingérée (comme le lavage gastrique).

- Bien plus important est le temps écoulé entre l'heure du suicide et le moment des premiers soins de réanimation ; dans cette observation, 48 heures se sont écoulées, 48 heures : de collapsus tensionnel, d'insuffisance ventilatoire, et de jeûne complet. Le pronostic des intoxications barbituriques est d'autant plus sévère que le sujet est découvert et traité plus tardivement.

- En ce qui concerne le barbiturique ingéré, nous verrons que sa nature chimique a une valeur pronostique digne d'intérêt; par contre, la quantité de barbiturique contenue dans le sang, au moment de l'admission de l'intoxiqué,

.../...

est une donnée pronostique fidèle, meilleure que la dose ingérée par l'intoxiqué, dose souvent méconnue ou approximative; le dosage urinaire n'a, lui, par contre, aucune valeur pronostique.

De toute manière, pour le traitement de réanimation, de prévention ou de lutte contre les complications cardiovasculaires et respiratoires, il est intéressant de prévoir, même approximativement, la durée du coma ou la survenue de complications graves, par la connaissance : du taux de la barbiturémie, et du barbiturique ingéré.

On reverra ce problème à l'occasion d'observations cliniques plus précises. En particulier, pour certaines drogues, comme l'Optalidon, qui provoque des intoxications graves, même à des doses peu élevées, une sanction thérapeutique particulière peut découler de la connaissance par le médecin-réanimateur du nom du toxique ingéré.

2°) L'élimination des barbituriques hors de l'organisme, but principal du traitement, nous amène à envisager le métabolisme des barbituriques;

a) leur absorption est assez rapide, et se fait surtout au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle, du jéjunum singulièrement; il semble qu'elle soit augmentée par l'état de jeûne, ce qui pourrait expliquer certaines discordances entre la dose ingérée et la sévérité de l'intoxication; pour PUCHER, il se produirait à la suite de soses très fortes de Véronal, une inhibition de l'absorption digestive qui empêcherait le passage du poison dans le sang;

b) une fois absorbée, les barbituriques diffusent dans tous les liquides organiques; expérimentalement, MOLLARET et ses collaborateurs (17) ont étudié la répartition du phénobarbital dans l'organisme du chien néphrectomisé et ses modifications en fonction de l'équilibre acido-basique (18, 19, 20, 21, 22, 23).

Conformément aux notions théoriques, il est apparu que l'alcalose entraîne une augmentation de la concentration du phénobarbital plasmatique chez le chien néphrectomisé; WADDEL et BUTTLER (24) ont observé chez des chiens entiers, des variations identiques. Ces variations du taux du phénobarbital plasmatique traduisent les variations des échanges entre milieux cellulaires et extra-cellulaires.

Ainsi, l'alcalose plasmatique, d'origine métabolique (par perfusion intra-veineuse de sérum bicarbonaté) ou respiratoire (par hyperventilation alvéolaire provoquée) entraîne une diminution de la quantité du phénobarbital contenu dans les cellules, et diminue de ce fait la profondeur et la durée de la narcose ou du coma; à l'opposé, l'acidose plasmatique entraîne une accumulation de la drogue dans les cellules.

Ces faits ont des conséquences pratiques considérables, pour le traitement des comas barbituriques par les perfusions de sérum bicarbonaté.

c) Les barbituriques se fixent dans tous les tissus, notamment dans les tissus graisseux sous-cutanés et dans les cellules de tous les parenchymes nobles (foie, reins, cerveau, myocarde) (25). Ceci a fait écrire à LE LOUPP (26) que le poids des sujets intoxiqués étant très rarement connu, il était évident que la dose du toxique, lorsqu'elle n'était pas rapportée au poids du sujet, n'avait aucune signification.

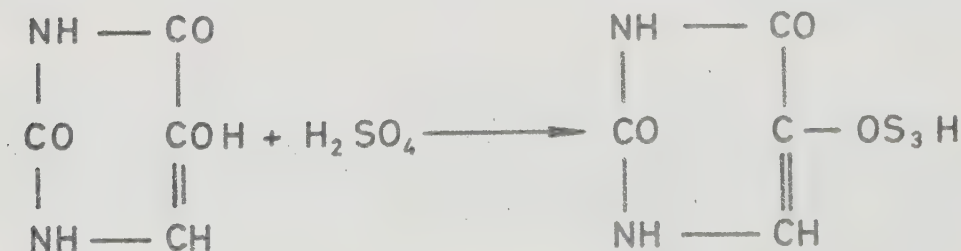
Il faut signaler que chez la femme enceinte, les barbituriques traversent le placenta.

d) L'élimination des barbituriques a une importance capitale; de sa connaissance dépend le traitement actuel des intoxications aiguës. A ce point de vue, il faut faire la distinction entre les dérivés de la malonylurée qui ont une action qualifiée de rapide, et les barbituriques à action plus longue à apparaître, mais plus prolongée que celle des précédents.

Les barbituriques à action rapide et de courte durée (comme le Nembutal, l'Evipan et aussi le Pentothal) subissent une inactivation rapide dans le foie; il s'agirait d'une oxydation de leur chaîne latérale, qui deviendrait alors porteuse d'un radical acide; on a d'ailleurs reproché à ces barbituriques leur action hépatotoxique, que certains dérivés, comme le Thiogénal (et les méthylthiols) éviteraient.

La Médomide, dérivé non sulfuré, se détruit rapidement dans l'organisme, si bien que, pratiquement, la recherche des barbituriques dans les urines est négative lors des intoxications par cette drogue, ce qui n'empêche pas les comas provoqués par la Médomide de se prolonger.

Les barbituriques à action lente, comme le Véronal, le Gardénal, le Sonéryl ou l'Eunocet, sont inversement peu métabolisés dans l'organisme humain; on admet couramment que leur destruction atteint tout au plus 15 % par 24 heures (24). STEKOL et CERECEDO ont constaté chez l'homme et chez le chien (27) que l'administration buccale d'acide isobarbiturique était suivie d'une augmentation de l'excrétion urinaire des sulfates éthers aux dépens des sulfates neutres. D'après CERECEDO (28), la réaction peut être ainsi schématisée :



Cette transformation aurait lieu dans le parenchyme hépatique et entre dans le cadre de la fonction de détoxification du foie.

Au total, l'élimination de ces dérivés de la Malonylurée à action lente est donc essentiellement rénale; il en découle que la durée d'un coma par le Gardénal dépend donc essentiellement de la valeur de la fonction rénale du sujet intoxiqué, et que de celle-ci va dépendre les indications, les résultats et les risques du traitement de l'intoxication, en particulier de l'épuration du toxique par les perfusions.

Chez les sujets âgés et chez les insuffisants rénaux chroniques, lorsque le taux des barbituriques dans le sang est très élevé, supérieur à 100 $\times$ par ml, le problème de l'épuration extra-rénale doit se poser, pour favoriser l'élimination du toxique et raccourcir la durée du coma. Il est donc intéressant de comparer dans toute intoxication par les barbituriques :

- les taux sanguins et urinaires des barbituriques et de l'urée,
- les ionogrammes sanguins et urinaires.

e) L'élimination rénale du phénobarbital :

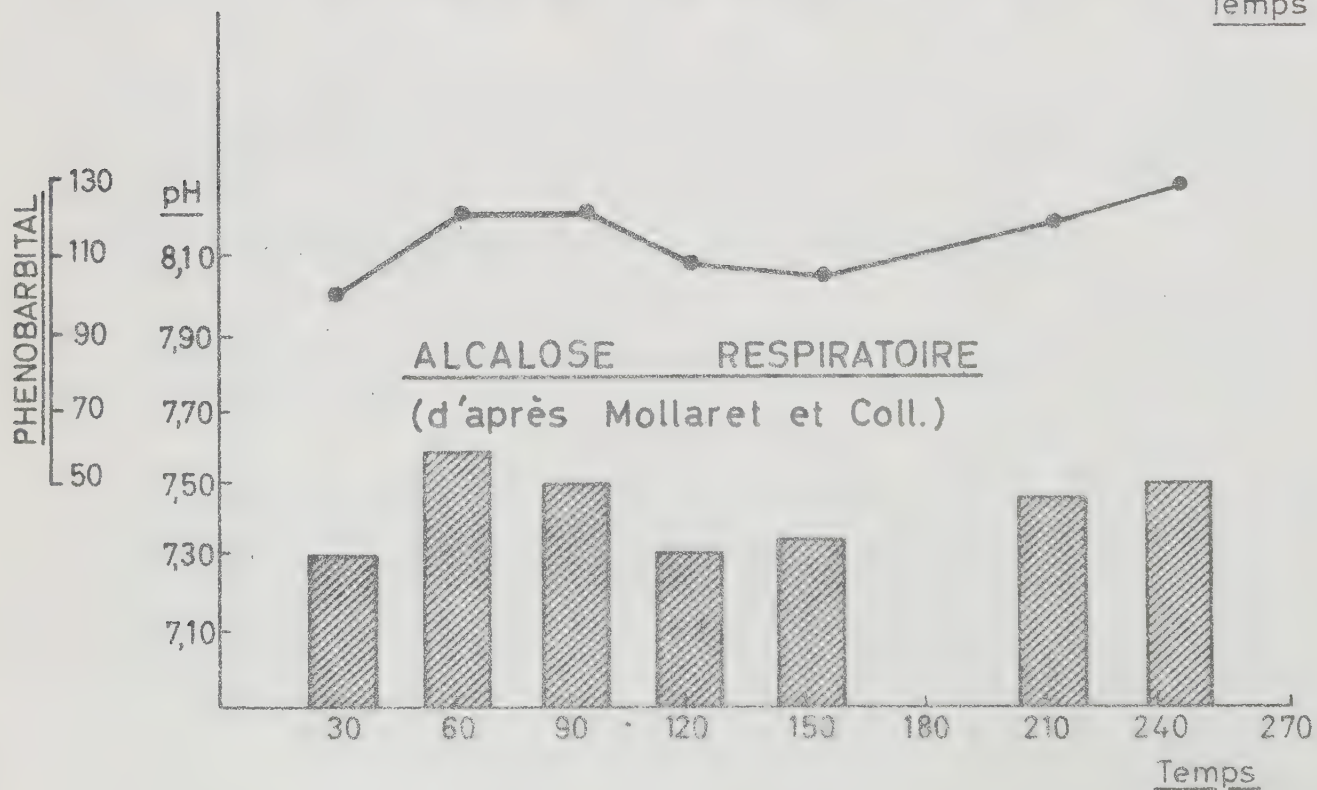
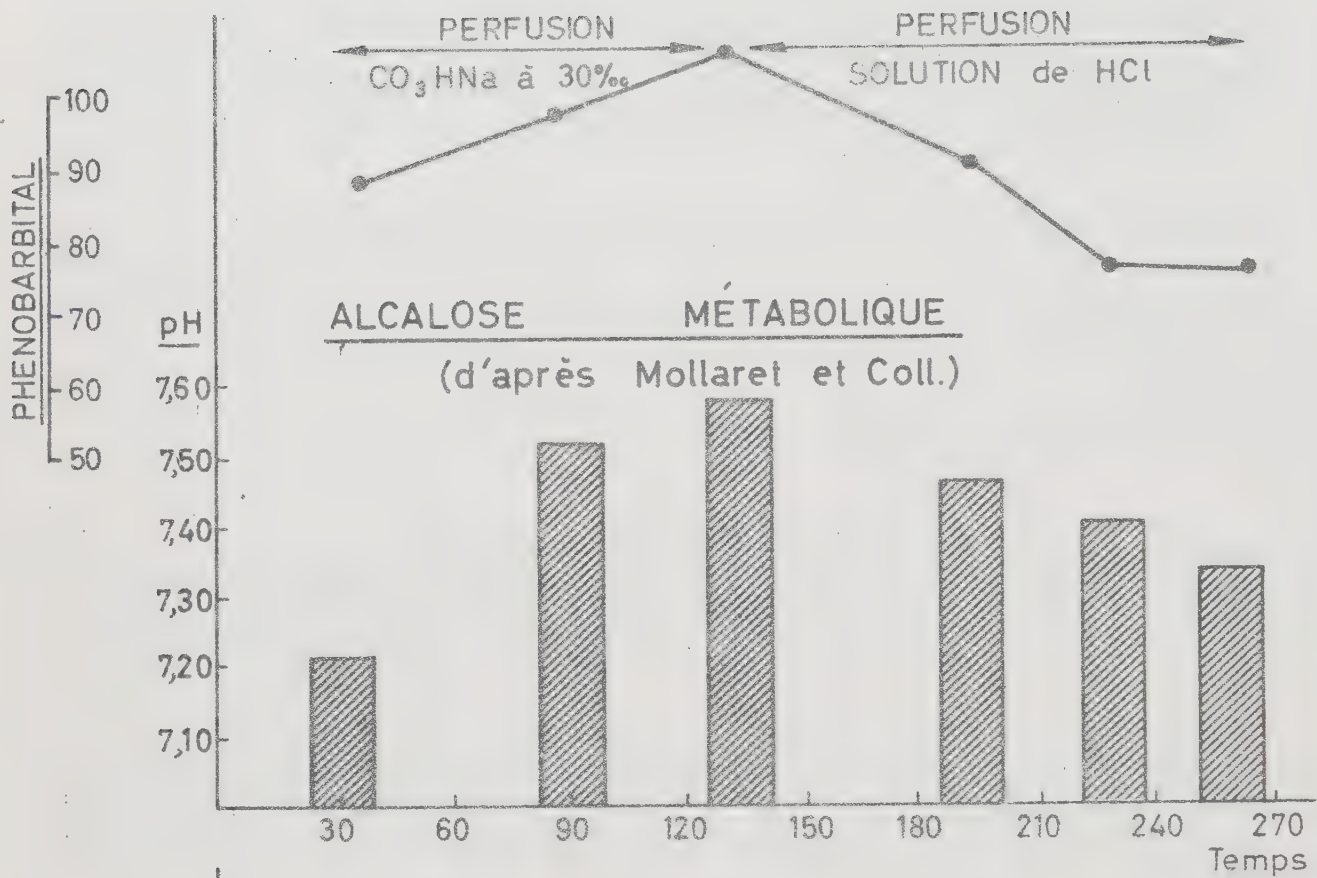
elle se fait par un double mécanisme de filtration-réabsorption : la quantité réabsorbée est de 80 à 90 % de la quantité filtrée, ce qui explique la lenteur habituelle de l'excrétion urinaire finale, donc de l'épuration spontanée; elle peut durer plus de dix jours.

A la suite des travaux de DE BODO et BLOCK (29), de GIOTTI et MAYNERT (30), et de LOUIS (31), qui montrèrent que l'augmentation de la diurèse entraînait un accroissement de l'excrétion rénale des barbituriques, la polyurie provoquée par la perfusion d'abondantes quantités de liquides fut proposée pour favoriser l'excrétion rénale des barbituriques.

A côté de cette méthode lente et limitée, MOLLARET et ses collaborateurs ont été amenés à proposer l'alcalinisation plasmatique et urinaire qui s'est avérée être la méthode d'épuration la plus efficace, de beaucoup, permettant la diminution très sensible de la durée des comas barbituriques.

Expérimentalement, donc, l'étude de MOLLARET et Coll. (32,33) a porté sur un total de 52 chiens anesthésiés au Chloralose (ce produit n'interfère pas dans le dosage des barbituriques); ces auteurs ont abouti à la conclusion que la quantité du phénobarbital contenue dans l'urine augmente lorsque le pH urinaire s'élève. En effet, le phénobarbital est un acide faible, dont le pK est de 7,26; et, de ce fait, les variations du pH des liquides biologiques ont une grande influence sur son état d'ionisation.

La perméabilité des membranes cellulaires à l'égard des acides faibles, étant plus grande pour la forme non dissociée que pour la forme ionisée, l'alcalinisation urinaire, en augmentant la dissociation de l'acide barbiturique, diminue ses possibilités de pénétration à l'intérieur des cellules tubulaires rénales, donc augmente l'élimination urinaire du phénobarbital. Deux notions pratiques, de valeur capitale, sont déduites de ces données théoriques (34) :



1) L'acidose représente un danger lors d'une intoxication barbiturique aiguë, que l'origine en soit respiratoire ou métabolique; il en résulte une baisse considérable de l'élimination urinaire du toxique, donc une accumulation plus importante des barbituriques dans le plasma, au niveau des cellules nerveuses, donc une aggravation progressive du coma ;

2) l'alcalose est au contraire, un facteur favorable, à rechercher par le traitement; elle améliore grandement l'élimination rénale de la drogue, et favorise le passage du barbiturique des cellules vers les milieux extra-cellulaires, que cette alcalose soit d'origine métabolique ou gazeuse.

3° En pratique clinique, le traitement des intoxications barbituriques aiguës essaie donc, à côté des soins urgents de réanimation respiratoire et circulatoire, à côté de l'administration d'antibiotiques, de favoriser l'épuration plasmatisque du toxique et d'augmenter son élimination urinaire, en combinant :

la diurèse provoquée, par du sérum glucosé à 100 ‰ qui a en plus l'avantage d'apporter au malade, 400 calories par litre de sérum;

et surtout, l'alcalinisation plasmatisque et urinaire, soit métabolique, par les perfusions de sérum bicarbonaté à 14 ‰, à raison de 2.000 à 4.000 ml par jour; soit respiratoire, en cas de complication ventilatoire, par assistance respiratoire avec hyperventilation alvéolaire, après intubation trachéale ou, mieux, trachéotomie.

Ce traitement implique, en plus de la surveillance clinique de tous les instants, des contrôles biologiques quotidiens ou même biquotidiens, en particulier des dosages :

des barbituriques dans le sang et dans les urines;
de la réserve alcaline, des pH sanguin et urinaires
et de la Kaliémie.

L'hypokaliémie est en effet fréquente, due essentiellement à l'alcalose métabolique qui entraîne la sortie du potassium intra-cellulaire et son élimination rénale exagérée. Les modifications de l'équilibre acide-base sont constantes dans les comas barbituriques. Les mesures du pH sanguin, de la réserve alcaline, de la pCO₂ et du CO₂ total sont systématiques dans toutes les intoxications sévères, surtout dans celles qui s'accompagnent de troubles ventilatoires. Ces modifications sont faibles, allant :

soit dans le sens d'une acidose (pH autour de 7,30)
avec augmentation de la pCO₂;

soit, plus souvent, dans le sens d'une alcalose avec une pCO₂ normale ou un peu diminuée.

Nous n'avons jamais constaté de grandes modifications de l'équilibre acide-base, sauf bien sûr, au cours de l'évolution sous traitement par les perfusions de sérum bicarbonaté à 14 ‰ et par l'assistance respiratoire.

Mais il s'agissait de variations provoquées et "contrôlées".

Nous mettrons à part l'observation clinique d'une diabétique qui s'intoxiqua par 7 gr. de phénobarbital. Nous rapporterons ce cas, pour y souligner les variations importantes de l'équilibre acide-base d'origine métabolique et respiratoire, et les incidences sur l'évolution et le traitement de l'intoxication.

Les contre-indications de ce traitement d'épuration plasmatique sont :

- l'insuffisance rénale qui augmente l'effet des barbituriques et fait recourir à l'hémodialyse en cas d'intoxication sévère, nous l'avons vu;
- l'insuffisance cardiaque;
- et l'âge avancé du sujet intoxiqué.

La surveillance de la diurèse, de l'azotémie, des bilans électrolytiques sanguins et urinaires, et aussi de la concentration uréique urinaire est donc essentielle au cours du traitement.

a) Le taux plasmatique des barbituriques, maximum en une à deux heures après l'ingestion du toxique, ne cesse de décroître sous l'influence du traitement d'épuration par alcalinisation.

La baisse quotidienne de ce taux est régulière, et atteint, dans la majorité des cas, 15 à 20%, quelle que soit le taux initial de la barbiturémie.

En conséquence, la durée du coma est schématisable, voisine, pour le phénobarbital, de 24 heures, si la dose ingérée a été de 2 gr., voisine de deux jours, après absorption de trois ou quatre gr., et ainsi de suite.

Ces données sont schématiques et ne représentent que des moyennes; nous verrons à l'occasion de l'étude détaillée de certains cas cliniques, que l'on doit tenir le plus grand compte de la nature chimique du barbiturique ingéré et de la sensibilité individuelle des intoxiqués; en particulier, les épileptiques, les insomniaques, les neurotoniques et d'une façon générale, tous les habitués aux barbituriques, font généralement, à doses égales, des comas, sinon plus courts, du moins moins sévères que les sujets "neufs"; à l'inverse, il est des comas qui se prolongent sensiblement plus longtemps que le laissait présager le taux initial de la barbiturémie; c'est en particulier, le cas lorsque la diurèse est insuffisante,

soit du fait d'un collapsus tensionnel prolongé;
soit en raison d'une grande hyperthermie, entraînant un état de deshydratation globale, mal corrigée.

Une diurèse correcte, et le maintien du pH urinaire entre 7 et 8, diminue nettement la durée du coma barbiturique;

soit encore chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale chronique;

La majorité des intoxications évolue selon ce schéma; ce sont les cas que l'on peut appeler "concordants", où le taux des barbituriques plasmatiques diminue régulièrement chaque jour, au cours de l'évolution; ils représentent la très grande majorité des cas cliniques que nous avons étudiés. Mais il est des cas, rares, que nous appelons "discordants" et où les dosages montrent une élévation du chiffre de la barbiturémie, entre l'arrivée du malade au Centre de traitement de l'Hôpital Fernand Vidal et le lendemain. Cette élévation est d'importance variable, allant de 5 - 10 γ jusqu'à 25 ou 30 γ par ml. Plusieurs explications sont possibles :

- il peut s'agir d'une absorption intestinale prolongée, associée à une alcalinisation qui élève légèrement le taux plasmatique, en mobilisant les barbituriques contenus dans les cellules ;

- l'absence ou le défaut de l'élimination urinaire dans les premières heures du coma peuvent aussi expliquer ce phénomène.

b) L'étude clinique de l'élimination urinaire des barbituriques au cours des comas traités par alcalinisation confirme les résultats expérimentaux que nous avons résumés précédemment.

L'augmentation de l'excrétion urinaire est en moyenne de 23 γ par ml. et par jour, les valeurs extrêmes allant de 11 à 40 γ par ml. et par jour.

Cette élévation est plus importante dans les premiers jours du traitement d'épuration, mais atteint toujours son maximum au troisième jour du traitement épurateur.

En fait, les données expérimentales sur l'élimination urinaire des barbituriques sont plus complètes que les données des études cliniques, où les effets du traitement épurateur sont essentiellement appréciés sur les résultats des dosages sanguins. Nous n'avons pas étudié, en clinique quotidienne, les variations de la clearance rénale des barbituriques; à l'exception de l'urée, les substances qui, comme le phénobarbital, sont éliminées par les reins par un double mécanisme de filtration-réabsorption, voient leur clearance s'élever lorsque la concentration plasmatique augmente (35).

Aussi, pour MOLLARET et Coll., les variations de la quantité de phénobarbital excrétée dans l'urine par minute, rendent mieux compte que les variations de la clearance rénale de l'augmentation du pouvoir excréteur du rein par alcalinisation de l'urine.

Ainsi, expérimentalement, chez le chien, l'augmentation de la quantité du phénobarbital excrété par minute, sous perfusion de sérum bicarbonaté est plus importante que ne le laisse croire l'élévation de la clearance.

-:-:-:-:-:-:-:-

.../...

ETUDE CLINIQUE DES INTOXICATIONS AIGUES

PAR LES BARBITURIQUES

Nous nous proposons dans ce chapitre d'étudier, à propos d'observations cliniques précises, les intoxications provoquées par divers barbituriques; les observations ont été retenues parmi 312 dossiers d'empoisonnements par les barbituriques, ou mixtes.

Les dérivés de la Malonylurée les plus souvent rencontrés chez les intoxiqués sont :

le phénobarbital : 59 fois,
le Secobarbital : 47 fois,
le Butobarbital : 25 fois,
le Nembutal : 20 fois,
et l'Amobarbital : 11 fois.

Les associations de deux ou plusieurs de ces barbituriques seront envisagées ensuite; elles représentent 8 % des intoxications traitées au Centre de Traitement de l'Hôpital Fernand Widal.

Bien plus fréquentes sont les intoxications mixtes (30 % des cas); elles sont graves, très souvent.

Nous envisagerons aussi lors de cette étude les intoxications chez les épileptiques, qui soulèvent le problème de la sensibilité individuelle aux barbituriques, et les intoxications mortelles.

I.- Les intoxications aiguës par les barbituriques utilisés isolément.-

Schématiquement, on classe les dérivés de l'acide barbiturique , d'après leur durée d'action, en deux grandes catégories :

- les dérivés à action lente et prolongée, tels que le Gardénal, le Sonéryl et l'Eunoctal;

- les dérivés à action plus rapide, mais plus courte, comme le Sécobarbital et le Nembutal.

Il faut faire un place au Binoctal, qui a une action mixte, par le mélange d'Amobarbital (0,05 gr. par comprimé) et de Sécobarbital (0,07 gr.).

.../...

A / Les intoxications par les barbituriques à action lente et prolongée (95 de cas sur 312, soit 30 %)

a) Intoxications par le Gardénal :

Le phénobarbital est le dérivé barbiturique le plus utilisé pour se suicider, puisqu'à lui seul, il représente environ 19 % des cas (59 cas).

Nous avons retenu 35 observations intéressantes, réunies dans un tableau récapitulatif. Nous prendrons cette intoxication comme la plus typique des intoxications par les barbituriques.

Il faut noter d'emblée la gravité relative de cet empoisonnement, et aussi l'importance des doses ingérées par les intoxiqués, la plus forte se situant autour de 15 gr. Le nombre de décès (5), comme celui des cas où sont survenus une chute tensionnelle (12 cas) ou des troubles respiratoires (10 cas), est grand; la proportion des décès atteint 14,2 %. Les doses mortelles vont de 4,60 gr. à 15 gr.; le sujet qui ingéra 4,60 gr. de phénobarbital était porteur d'une insuffisance respiratoire chronique sévère. Parallèlement, le taux initial des barbituriques dans le sang fut, dans ces cas mortels, de 136 à 190 γ par cm³, chiffres très élevés.

Il est intéressant de constater qu'ont été observées :

12 complications cardiovasculaires (chute tensionnelle);
et 10 complications respiratoires :
 encombrement trachéobronchique,
 défaillance respiratoire :
 troubles du rythme pouvant aller jusqu'à l'apnée.

Le tableau récapitulatif montre que ces complications sont apparues pour des doses ingérées, égales ou supérieures à 4 gr. de Gardénal; un collapsus vasculaire se produisit après l'ingestion de 2 gr. de phénobarbital, mais sous forme de lentérules. Il est à remarquer aussi que les complications de l'intoxication aiguë par le Gardénal sont à craindre lorsque le taux des barbituriques sanguins atteint ou dépasse 50 γ par millilitre.-

Pourtant, dans trois cas, les dosages ont révélé des taux sanguins de 140 γ , de 80 γ , et même de 170 γ de Gardénal par cm³ de sang; aucune complication ne survint, ce qui pose le problème de la sensibilité individuelle aux barbituriques. On le reverra.

On peut classer les cas d'intoxications aiguës par le Gardénal en trois groupes :

- les intoxications qui furent gérées;
- les intoxications mortelles;
- et les intoxications chez les épileptiques.

GARDENAL	Dose absorbée (g.)	Taux sanguin à l'entrée (γ/ml)	Durée du coma (j.)	Taux sanguin au réveil (γ/ml)	Complications		Epileptiques	Décès
					C. V.	Resp.		
Cas N° 1	1,50 g	?	0	?	0	0	0	0
Cas N° 2	?	190	4	?	(4j.) ⁺	(4j.) ⁺	0	4ème j.
Cas N° 3	4,80	85	2	50	(12h) ⁺	0	0	0
Cas N° 4	1,40	140	10h	?	0	0	0	0
Cas N° 5	7,50	148	6	92	(3j.) ⁺	(6j.)	+	0
Cas N° 6	?	120	1	80	(12h) ⁺	(24h) ⁺	+	0
Cas N° 7	8	100	4	48	(12h) [±]	(48h) [±]	0	0
Cas N° 8	3	80	4	40	0	0	+	0
Cas N° 9	6	152	4	?	+++	+++	0	4ème j.
Cas N° 10	4,50	50	11	30	⁺ -	+++6j	0	0
Cas N° 11	4,60	136	3	50	(24h) ⁺	+++	0	4ème j.
Cas N° 12	?	170	5	80	0	0	0	0
Cas N° 13	10-15	160	4	62	+++	+++	0	4ème j.
Cas N° 14	6	133	5	90	(3j.) ⁺⁺	++	+	0
Cas N° 15	6	?			+++	+++	0	1/2 heure
Cas N° 16	?	?	0 vomissements	?	0	0	0	0
Cas N° 17	1	?	0	?	0	0	0	0
Cas N° 18	2	?	0 vomissements	?	0	0	0	0
Cas N° 19	2 Lentérules	58	1	?	⁺ -	0	0	0

GARDENAL	Dose absorbée (g.)	Taux sanguin à l'entrée	Durée du coma	Taux sanguin au réveil	Complications		Epileptiques	Décès
					C. V.	Resp.		
N° 20	1,20 g Lentérule	?	12 h		0	0	0	0
N° 21	0,20 g	?	0		0	0	0	0
N° 22	1,25 g	?	12 h		0	0	0	0
N° 23	1 g.	?	0		0	0	0	0
N° 24	2,80 g	?	12 h		0	0	0	0
N° 25	1,50 g	38	12 h		0	0	0	0
N° 26	0,80 g	42	24 h		0	0	0	0
N° 27	2 g.	?	0 (L.Est)		0	0	0	0
N° 28	1,50 g	24	0		0	0	0	0
N° 29	1 g.	?	?		0	0	0	0
N° 30	1 g.	?	0		0	0	0	0
N° 31	0,60 g	?	0		0	0	0	0
N° 32	3 g.	?	24 h		0	0	0	0
N° 33	0,80 g	?	0 (L.Est)		0	0	0	0
N° 34	2 g.	?	0 (L.Est)		0	0	0	0
N° 35	0,60 g	?	0		0	0	0	0

1 - Les intoxications guéries : ce sont les plus nombreuses
(30 sur 35).

L'observation la plus typique nous semble être celle de Monsieur DET. (cas n° 7 du tableau récapitulatif), adressé dans le service le 16 octobre 1961, dans la soirée, par l'Hôpital Necker. Il est dans un coma profond, calme, avec résolution musculaire complète; les réflexes ostéotendineux sont retrouvés, symétriques, et faibles, mais le malade a reçu trois injections de Maxiton intramusculaires; les cutanés plantaires sont en flexion.

Le tableau clinique est dominé par la pression artérielle basse(9/7),pa. l'hypersécrétion salivaire, bronchique et sudorale. Les injections intra-muscu- laires de Néosynéphrine et SC d'Atropine, associées aux aspirations trachéales par la canule d'intubation, corrigent rapidement ces troubles;

L'enquête étiologique révèle la présence de 100 χ par ml de Gardénal dans le sang. Le taux urinaire est de 212 χ par ml (la réaction de PARRI était pourtant négative à l'admission à l'Hôpital Necker); on ne trouve pas d'autres toxiques dans le sang.

Le lendemain (17 octobre), le coma est calme, profond, sans aucune réaction au pincement; les réflexes tendineux sont abolis; la tension artérielle est de 11/7; il n'existe qu'un très léger encombrement trachéal; la diurèse des 24 premières heures est de 2.000 ml.

Taux sanguin du Gardénal : 98 X par ml; dans les urines : 258 X par ml.

Le 18 octobre, l'amélioration de l'état clinique est sensible, tandis qu'il y a encore 96 γ de Gardénal par ml de sang; dans les urines, l'élimination atteint 328 γ par ml. On note une importante hypokaliémie à 135 mg par litre.

Le réveil est très progressif, dans la journée du 19 octobre; donc
après quatre jours de coma;

Gardénal dans le sang : 608 /ml.
et dans les urines : 648 /ml.

Et le 21 octobre, tandis que le sujet est parfaitement réveillé, le taux du phénobarbital dans le sang est encore de 46 γ par ml. La kaliémie est de 165 mg par litre.

On apprend par le malade que l'intoxication par 8 g. de Luminal (nom allemand du phénobarbital) remontait au 15 octobre à 0 heure.

Les deux observations suivantes peuvent être comparées :

Monsieur BER. (cas n° 3), âgé de 36 ans, est admis en urgence le 2 juin 1960 dans un état de coma profond et calme, avec grande hypotonie musculaire, abolition des réflexes tendineux et myosis pupillaire; l'intoxiqué réagit aux excitations nociceptives; il n'existe aucun trouble respiratoire, et la tension artérielle est de 11/8; une baisse tensionnelle se produit peu après l'entrée du malade, réparée par une perfusion lente de deux ampoules de Noradrénaline.

Dans le sang, il y a 85 γ de Gardénal par ml.

Le 3 juin, après 24 heures de traitement, le sujet est plus somnolent que comateux; il y a par ml. de sang, 75 γ de phénobarbital, et par ml. d'urines, 300 γ (pH = 8,4) (à titre documentaire, le taux de Gardénal dans le LCR, atteint 60 γ /ml.).

Le 4 juin, le sujet est parfaitement réveillé, et révèle l'absorption de 4,80 g. de Gardénal dans la nuit du 1er au 2 juin 1960.

Le cas de Madame MIS. (cas n° 10) est celui d'une intoxication par absorption de 4,50 g. de Gardénal le 22 juillet; la malade est examinée le 23 juillet; elle est en coma profond; la tension artérielle est basse (9/7), et il existe un abondant encombrement trachéo-bronchique;

Le laboratoire découvre 50 γ de Gardénal par ml. de sang. Le lendemain, le taux du barbiturique dans le sang atteint 80 γ par ml. (110 γ dans les urines).

Le coma dura 10 jours; le réveil fut très long. L'assistance respiratoire par l'appareil d'Engström fut nécessaire pendant six jours; au quatrième jour de coma, le taux du phénobarbital atteignait encore 58 γ /ml. (bien que la diurèse fut satisfaisante autour de 1.800 ml. par jour).

Au réveil complet, il y avait encore 30 γ de Gardénal par ml. de sang.

Au total :

On peut classer ces trois observations dans le groupe des intoxications de moyenne gravité; approximativement, on peut dire qu'au-dessous de 50 γ de Gardénal par ml. de sang, l'intoxication sera bénigne; qu'au-dessus de 100 γ par ml., elle est sérieuse, avec risques de complications cardiovasculaires et respiratoires. Entre 50 et 100 γ , c'est une intoxication de moyenne importance. Ces chiffres sont confirmés par GOLDBAUM (37) et GARAT (38). On ne peut bien sûr, être trop schématique; la survenue de complications est toujours possible à n'importe quel moment de l'évolution du coma par le phénobarbital. En tenant compte des sensibilités individuelles, cette classification est néanmoins exacte.

--:--:--:--:--:--:--

2 - Les intoxications mortelles :

Nous rapporterons ici quatre observations sur les cinq cas mortels étudiés :

Monsieur BOV., 77 ans (observation n° 13 du tableau), opéré un mois auparavant d'un épithélioma du rectum, est admis le 1er août 1962, à 12h.45, adressé par l'Hôpital Rothschild où il a été conduit le 31 juillet à 10 heures du matin.

Le coma est carus, avec un encombrement trachéo-bronchique très important, et une tension artérielle basse et instable (sous perfusion intra-veineuse de LEVOPHED).

L'enquête étiologique auprès de la famille révèle la probabilité d'une intoxication par 10 à 15 gr. de phénobarbital, absorbés le 31 juillet vers une heure du matin; cette probabilité est confirmée par le laboratoire :

dans le sang, 160 γ de Gardénal par ml.
dans les urines, 120 γ /ml.

On observe en outre :

l'hyponatrémie : 2,98 g/l.
l'hypokaliémie : 170 mg/l.

Le lendemain (2 août), après 24 heures de traitement :
assistance respiratoire par Engström après trachéotomie;
perfusion de Levophed, de sérums bicarbonaté à 14 ‰
et glucosé à 100 ‰.

L'état clinique du malade ne s'est pas amélioré; dans le sang, le taux de Gardénal est de 145 γ par ml.; la kaliémie a encore baissé (137 mg/l.) malgré l'administration intra-veineuse de 6 gr. de chlorure de potassium.

Décès le 5 août (quatre jours après l'admission), par collapsus irréversible par la noradrénaline.

Le second cas mortel (cas n° 2) est celui de Mademoiselle DEP., 30 ans, admise le 12 juillet pour une deuxième tentative par le Gardénal (absorbé probablement 24 heures plus tôt).

A l'arrivée, le taux sanguin était de 190 γ par ml.; il s'agissait d'un coma carus, avec tension artérielle imprenable, respiration rapide, superficielle, irrégulière, et encombrement bronchique très important; malgré le traitement, l'intoxication se termina par la mort au quatrième jour d'un coma qui n'avait marqué aucune régression, par :

- collapsus brutal (malgré la perfusion de Noradrénaline)
- et atélectasie du lobe pulmonaire supérieur droit (la malade n'a pas été trachéotomisée, mais intubée).

Le troisième cas, (cas n° 9), est celui d'une femme de 58 ans, qui est admise en urgence à l'Hôpital de Versailles le 29 mars, 24 heures après l'ingestion de soixante comprimés de Gardénal à 0,10 gr.; elle est transférée le 29 mars à 17h.30, au Centre de Traitement des Intoxications de l'Hôpital Fernand Widal, donc 48 heures après l'absorption du toxique.

Il s'agit d'un coma calme, profond, sans signe de localisation neurologique; avec hypotonie musculaire, et abolition de tous les réflexes. Le sujet est transporté sous assistance respiratoire par Engström (intubation) et sous Levophed en perfusion.

Les examens de laboratoires révèlent : 152 X de Gardénal par ml. de sang. (260 X par ml dans les urines). Le pH sanguin est de 7,48, avec 50 vol. % de réserve alcaline.

Le 30 mars, l'état clinique est satisfaisant pourtant :

persistance de l'état de coma carus;
assistance respiratoire nécessaire;

mais la tension se maintient à 11/7 après arrêt de la perfusion de Levophed.

On note une importante hypokaliémie (132 mg ‰).

Le 31 mars, la malade est en train de se réveiller; T.A. stable (11 ou 12 de maxima); Engström très bien supporté; disparition de l'encombrement trachéobronchique; ventilation satisfaisante.

Le 1er avril, un essai d'arrêt de l'Engström dans la nuit du 31 mars provoque une chute de T.A., non réparée par la remise en marche de l'assistance respiratoire; on prescrit alors une perfusion de Levophed qui remonte mal la T.A.

Et malgré :

La ventilation spontanée de 9 l/mn,
l'apport de 10,500 l. par l'Engström,
et la perfusion de 18 ampoules de Levophed,

la malade fait une nouvelle chute de tension, tandis que la température s'élève à 41°C, aboutissant à la mort le 1er avril à 13 heures.

Il faut insister dans cette dernière observation sur l'importance du taux sanguin initial de Gardénal (152 γ /ml.); les 24 heures écoulées entre le moment de l'ingestion du toxique et les premiers soins à l'Hôpital de Versailles; enfin, sur la sévérité des complications cardiovasculaires et surtout respiratoires. Il est à remarquer, à ce propos, que d'une façon générale, les dépressions respiratoires nécessitent une réanimation plus longue et plus difficile que les chutes de tension artérielle, qui sont de plus courte durée, même si elles apparaissent plus rapidement et pour des doses plus faibles que les troubles du rythme respiratoire.

Le quatrième cas mortel (cas n° 11) est singulier puisqu'il s'agit d'un grand insuffisant respiratoire chronique, âgé de 68 ans, qui, à l'occasion de l'absorption de 4,60 gr. de Gardénal est admis en urgence le 3 septembre 1962.

Le coma est profond; mais si les réflexes C.P. sont abolis, par contre, les réflexes O.T. sont tous retrouvés, faibles et symétriques; la tension artérielle est à 7/4 à l'entrée; le pouls à 140; surtout, il existe un encombrement trachéobronchique dramatique; la cyanose est impressionnante. On fait une trachéotomie d'extrême urgence; l'assistance respiratoire par Engström est nécessaire. La tension artérielle remonte alors à 11-12 de maxima.

Le taux des barbituriques dans le sang est de 136 γ /ml (118 γ /ml dans les urines).

Le 4 septembre, l'état clinique est le même :

dans le sang, 112 γ /ml. de Gardénal,
le pH est de 7,44;
la R.A., de 54 vol. %;
dans les urines, 122 γ /ml.

Le 5 septembre, tandis que se manifestent des signes de réveil, on note un abaissement considérable du taux sanguin des barbituriques : 62 γ /ml. (182 γ /ml dans les urines).

Mais le 6 septembre, le décès survient dans un tableau de grande insuffisance respiratoire, malgré l'assistance respiratoire; le taux sanguin des barbituriques est de 50 γ /ml. (132 γ /ml. dans les urines). La chute brutale de la T.A. est irréversible.

Cette dernière intoxication se termina donc au quatrième jour de coma par la mort, bien que l'élimination des barbituriques ait été normale (passant de 136 γ /ml. à 50 γ /ml. en 4 jours, soit une baisse de 20 γ en moyenne par jour).

-:-:-:-:-:-:-:-

.../...

3 - Intoxications aiguës par le Gardénal chez les épileptiques.-

Nous en avons retenu quatre cas (Nos. 5, 6, 8, et 14). Les doses absorbées furent très importantes; les taux du Gardénal dans le sang atteignirent respectivement :

148 γ /ml.
120 γ /ml.
80 γ /ml.
et 133 γ /ml.

donc des chiffres très élevés.

Aucun cas mortel n'a été observé parmi ces quatre intoxications.

Si la durée des comas ne fut pas plus courte que chez les autres malades, respectivement de :

6 jours (148 γ), 24 heures (120 γ),
4 jours (80 γ), 5 jours (133 γ),

il faut insister sur le fait que les taux sanguins de Gardénal étaient très élevés lorsque les malades se réveillèrent :

92 γ , 80 γ ,
40 γ , 90 γ .

Chez les sujets normaux, les taux au jour du réveil sont généralement moins élevés (inférieurs ou égaux à 50 γ /ml.), en remarquant que des sujets insomniaques depuis plusieurs années ou prenant régulièrement des barbituriques à doses filées, ont pu acquérir une accoutumance aussi marquée que celle des épileptiques. C'est le cas des observations Nos. 12 et 13; la sortie du coma se produisit avec des taux sanguins de Gardénal de 80 et 62 γ par ml.

L'observation de Madame BICK., 31 ans, (cas n° 5 du tableau récapitulatif) nous semble particulièrement intéressante.

Cette malade est admise le 31 juillet 1961, à 18h.30, dans un état de coma calme et profond, ayant débuté dans l'après-midi du même jour; son origine toxique semble probable chez cette épileptique connue et traitée par le Gardénal depuis l'âge de 14 ans.

A l'admission, les réflexes O.T. sont abolis, mais les photomoteurs sont conservés, comme les C.P. qui sont en flexion.

La tension artérielle est à 8 de maxima, et il existe des troubles respiratoires :

encombrement trachéobronchique;
respiration rapide, courte, superficielle;
cyanose des extrémités et des lèvres.

On fait en urgence une trachéotomie et on installe l'assistance respiratoire.

Examens de laboratoire :

Gardénal dans le sang : 148 X /ml.
dans les urines : 130 X /ml.
Le bilan électrolytique est normal.

Le 1er août 1961, le coma semble moins profond, néanmoins,

- 1) il est nécessaire de poursuivre l'assistance respiratoire.
- 2) La tension artérielle tend à baisser, obligeant à poser une perfusion de Noradrénaline; (16 ampoules par 24 heures).
- 3) On constate une élévation du taux du Gardénal dans le sang (184 X /ml.) par rapport au chiffre du premier dosage (diurèse correcte). Le pH sanguin est de 7,50 ; la R.A. de 35 vol. %; dans les urines, le taux du phénobarbital est de 244 X /ml.

A noter l'importante hypokaliémie à 110 mg. par litre.

Le 2 août 1961, l'état clinique est le même que la veille; la diurèse est de 2.500 ml. pour les 24 heures.

Dans le sang, il y a 136 X de Gardénal par cm³ (234 X /ml. dans les urines, avec le pH de 7,3). Le traitement reste le même, en ajustant la quantité des liquides et électrolytiques perfusés.

Le 3 août, amélioration clinique :

En particulier, la T.A. est de 10/6 et reste stable, sans perfusion de Levophed; pourtant, l'assistance respiratoire reste nécessaire, la ventilation spontanée étant voisine de 5 litres par minute.

Au laboratoire :

Le taux sanguin des barbituriques est de 122 X /ml., avec :
le pH à 7,43
et la R.A., à 35 vol. %.

Dans les urines, ce taux est de 218 X /ml.; avec le pH urinaire à 7,40.

Le 4 août, arrêt de l'assistance respiratoire, malgré un taux de Gardénal dans le sang de 124 γ /ml. (La réserve alcaline étant de 29 vol. %).

Le 5 août, la malade est consciente, et répond par des gestes simples; l'encombrement trachéobronchique reste important.

Phénobarbital :

dans le sang : 92 γ /ml.

avec pH : 7,55

R.A. : 42 vol. %

dans les urines : 160 γ /ml.

avec un pH de 6,80

Les perfusions sont arrêtées.

Le 7 août, la malade est consciente, mais est obnubilée et très fatiguée (kaliémie : 115 mg ‰); dans la nuit du 7 au 8 août, la malade fait deux crises convulsives généralisées, sans perte des urines, ni morsure de la langue. Cet incident survient alors que le taux du Gardénal dans le sang est supérieur à 60 γ /ml.

--:--:--:--:--:--:--

4 - Des intoxications aiguës par le Gardénal chez les épileptiques, il nous semble intéressant de rapprocher un cas d'empoisonnement par l'ORTENAL.

Cette spécialité associe au phénobarbital (0,10 gr. par comprimé), 5 mg. de sulfate de phényl - 1 amino - 2 propane, amphétamine destinée à corriger les effets dépresseurs du Gardénal, chez les malades se plaignant de l'action hypnotique et dépressive centrale de cette drogue.

Monsieur CAR., âgé de 20 ans, est un épileptique connu et traité depuis l'âge de 14 ans; le 14 décembre 1961, il est transféré de l'Hôpital Saint-Antoine, dans un état de coma carus avec des troubles respiratoires importants : encombrement trachéobronchique et rythme irrégulier, puis rapidement apnée complète.

Le malade est intubé en urgence et mis sous assistance respiratoire par appareil d'Engström, en hyperventilation; il est à noter qu'un important oedème de la glotte, allant de paire avec un oedème du visage, gêne l'intubation; par ailleurs, la T.A. est de 13/7; les réflexes tendineux sont vifs, les cutanés plantaires sont en extension des deux côtés; les réflexes cornéens sont abolis.

Le laboratoire apprend que le taux des barbituriques dans le sang est de 150 γ /ml. (80 γ /ml. dans les urines); il s'agit de phénobarbital.

Le 15 décembre 1961, l'état comateux est le même: pas de réaction au pincement; les réflexes tendineux sont vifs; les cutanés plantaires sont en flexion des deux côtés, les réflexes cornéens sont réapparus; les pupilles sont en mydriase, avec des réflexes photomoteurs normaux; par ailleurs :

- respiration spontanée nulle, malgré les injections de Micorène;
- T.A. : 11/7, pouls : 80.
- Diurèse voisine de 1.500 ml. pour les 24 premières heures.

Au laboratoire : Gardénal dans le sang : 138 γ /ml.
avec pH alcalin (7,64) et R.A. à 31 vol. %
dans les urines, 96 γ /ml.
Kaliémie : 140 mg %.

Le 16 décembre, la conscience est toujours abolie profondément; mais il existe de petites réactions au pincement;

la ventilation spontanée (V.S.) est voisine de 8 litres par minute, après administration de Micorène; ce maintien à ce chiffre autorise l'arrêt de l'assistance respiratoire; celle-ci sera reprise dans la même journée, car la V.S. est redevenue insuffisante ;

la T.A. est de 15/8; la diurèse de 1.700 ml.

Le 17 décembre, la ventilation se maintenant satisfaisante (autour de 8,5 l. par minute), on arrête définitivement l'assistance respiratoire; le malade est détubé.

Le 18 décembre, le coma persiste avec une légère réaction au pincement, une hypotonie musculaire, des réflexes tendineux vifs, diffusés, symétriques, et la présence des réflexes cornéens.

L'encombrement trachéobronchique est encore important.

T.A. : 12/7, pouls : 100.
Diurèse : 1.600 ml. pour les 24 heures.

Laboratoire :

Barbiturique dans le sang : 85 γ /ml.
Barbiturique dans les urines : 100 γ /ml.

Le 19 décembre 1961, pas d'amélioration de l'état comateux, et ceci jusqu'au :

21 décembre 1961, où on note des signes d'un très progressif réveil malgré un taux de barbiturémie élevé : 94 $\times$ /ml. dans les urines : 74 $\times$ /ml. de Gardénal, l'azotémie s'élève à 1,10 gr/l; la diurèse, insuffisante (inférieure à 1 litre par 24 heures) les 19 et 20 décembre, augmente le 21, et se rétablit à un chiffre normal.

Quelques remarques s'imposent à propos de cette observation d'intoxication à l'ORTENAL :

1) L'amphétamine, associée au Gardénal dans l'Orténal, n'a pas empêché :

- le coma très profond, et qui dura environ sept jours, avec une barbiturémie à 150 $\times$ /ml. à l'admission du malade.

- l'encombrement trachéobronchique très important, et la dépression respiratoire complète pendant plus de trois jours, malgré l'administration intra-veineuse de Micorène.

2) A l'opposé, il est à souligner l'existence, malgré la profondeur de ce coma barbiturique :

de réflexes vifs, diffusés, symétriques;

de réflexes cutanés plantaires d'abord en extension (pendant les 24 premières heures), puis en flexion (alors que, le plus souvent, ils sont abolis dans les intoxications massives); ces faits sont à rapprocher des cas où, avant leur admission dans le service, les intoxiqués par les barbituriques ont reçu une ou plusieurs injections I.V. de Maxiton fort; quelle que soit la profondeur du coma, l'examen note le plus souvent, la vivacité des réflexes tendineux et la réponse en extension des cutanés plantaires, parfois même des réponses aux excitations nociceptives dans les comas les plus profonds, voire des mouvements convulsifs.

3) Enfin, comme la plupart des épileptiques, les signes de réveil apparaissent alors que le taux de Gardénal dans le sang atteignait 94 $\times$ /ml.

-:-:-:-:-:-:-:-

b) Intoxication par le Sonéryl :

Nous en avons retenu, et étudié 18 cas sur les 25 observations dépouillées et récapitulées en un tableau synoptique.

Les doses ingérées vont de 4,80 gr. à 0,40 gr. et les taux de butobarbital dans le sang vont de 12 à 100 $\times$ par cm³.

Cette intoxication apparaît moins grave que l'intoxication par le Gardénal, puisque nous n'avons observé qu'un seul cas où survinrent des complications cardiovasculaires et respiratoires. Il s'agissait d'une femme de 50 ans, ayant absorbé 2,50 gr. de Sonéryl; le coma dura 72 heures; le collapsus tensionnel fut de 36 heures; la dépression respiratoire de 48 heures, et nécessita intubation et assistance respiratoire par l'appareil d'Engström.

Comme pour l'intoxication par le phénobarbital, le réveil survint pour de taux sanguins de Sonéryl voisin de 40 à 50 ~~8~~ par ml. Mais la durée du coma semble moins longue que dans l'intoxication par le Gardénal, à taux initiaux de barbiturémie égaux.

Nous rapportons deux observations.

La première est celle d'une femme de 64 ans (cas n° 1), admise le 14 octobre 1961, à 5 heures, après l'absorption de 3 gr. de Sonéryl. Le coma est peu profond avec réaction au pincement, présence de tous les réflexes ostéo-tendineux et cutanés; la tension artérielle est de 11/7; il existe un petit encombrement pharyngé; dans le sang, il y a 60 $\times$ de Butobarbital par cm² (le pH sanguin étant de 7,42); dans les urines, il est de 124 $\times$ /ml. (avec le pH de 7).

Le 15 octobre, le réveil du malade est complet.

La seconde observation (cas n° 2) est celle de Monsieur JAC., âgé de 44 ans, qui reçut les premiers soins à l'Hôpital de Neuilly, 24 heures après l'ingestion de 2 gr. de Sonéryl; il est rapidement transféré à l'Hôpital Fernand Vidal.

A l'admission, le coma est profond, avec aréflexie tendineuse et cornéenne; on note l'existence de quelques mouvements convulsifs des membres supérieurs et d'une hypertonie des membres du côté droit; la tension artérielle est de 11/7; il n'y a pas de troubles respiratoires.

Au laboratoire : dans le sang, il y a 48 ~~8~~ de butobarbital par ml.
et dans les urines, 160 ~~8~~/ml. (pH urinaire : 6,2).

Le 14 août, le malade est réveillé; barbituriques dans le sang : 40 X /ml. (dans les urines : 130 X /ml. avec pH à 8,6).

1. ☐ 2. ☐ 3. ☐ 4. ☐ 5. ☐ 6. ☐ 7. ☐ 8. ☐ 9. ☐ 10. ☐ 11. ☐ 12. ☐ 13. ☐ 14. ☐ 15. ☐ 16. ☐ 17. ☐ 18. ☐ 19. ☐ 20. ☐ 21. ☐ 22. ☐ 23. ☐ 24. ☐ 25. ☐ 26. ☐ 27. ☐ 28. ☐ 29. ☐ 30. ☐ 31. ☐ 32. ☐ 33. ☐ 34. ☐ 35. ☐ 36. ☐ 37. ☐ 38. ☐ 39. ☐ 40. ☐ 41. ☐ 42. ☐ 43. ☐ 44. ☐ 45. ☐ 46. ☐ 47. ☐ 48. ☐ 49. ☐ 50. ☐ 51. ☐ 52. ☐ 53. ☐ 54. ☐ 55. ☐ 56. ☐ 57. ☐ 58. ☐ 59. ☐ 60. ☐ 61. ☐ 62. ☐ 63. ☐ 64. ☐ 65. ☐ 66. ☐ 67. ☐ 68. ☐ 69. ☐ 70. ☐ 71. ☐ 72. ☐ 73. ☐ 74. ☐ 75. ☐ 76. ☐ 77. ☐ 78. ☐ 79. ☐ 80. ☐ 81. ☐ 82. ☐ 83. ☐ 84. ☐ 85. ☐ 86. ☐ 87. ☐ 88. ☐ 89. ☐ 90. ☐ 91. ☐ 92. ☐ 93. ☐ 94. ☐ 95. ☐ 96. ☐ 97. ☐ 98. ☐ 99. ☐ 100. ☐

c) Intoxication par l'Amobarbital (ou Eunocetal).-

Nous avons retrouvé onze dossiers d'intoxication par l'Amobarbital; nous en avons étudié dix, et retenu sept; nous en avons consigné les résultats en tableau récapitulatif.

Nous n'avons observé aucun décès, aucune complication; les doses absorbées s'étendant de 1 à 4 gr., et les taux sanguins de 10 à 70 μ .

Les comas durèrent de 12 à 84 heures.

1. ☐ 2. ☐ 3. ☐ 4. ☐ 5. ☐ 6. ☐ 7. ☐ 8. ☐ 9. ☐ 10. ☐ 11. ☐ 12. ☐ 13. ☐ 14. ☐ 15. ☐ 16. ☐ 17. ☐ 18. ☐ 19. ☐ 20. ☐ 21. ☐ 22. ☐ 23. ☐ 24. ☐ 25. ☐ 26. ☐ 27. ☐ 28. ☐ 29. ☐ 30. ☐ 31. ☐ 32. ☐ 33. ☐ 34. ☐ 35. ☐ 36. ☐ 37. ☐ 38. ☐ 39. ☐ 40. ☐ 41. ☐ 42. ☐ 43. ☐ 44. ☐ 45. ☐ 46. ☐ 47. ☐ 48. ☐ 49. ☐ 50. ☐ 51. ☐ 52. ☐ 53. ☐ 54. ☐ 55. ☐ 56. ☐ 57. ☐ 58. ☐ 59. ☐ 60. ☐ 61. ☐ 62. ☐ 63. ☐ 64. ☐ 65. ☐ 66. ☐ 67. ☐ 68. ☐ 69. ☐ 70. ☐ 71. ☐ 72. ☐ 73. ☐ 74. ☐ 75. ☐ 76. ☐ 77. ☐ 78. ☐ 79. ☐ 80. ☐ 81. ☐ 82. ☐ 83. ☐ 84. ☐ 85. ☐ 86. ☐ 87. ☐ 88. ☐ 89. ☐ 90. ☐ 91. ☐ 92. ☐ 93. ☐ 94. ☐ 95. ☐ 96. ☐ 97. ☐ 98. ☐ 99. ☐ 100. ☐

...../.....

SONERYL	Dose absorbée	Taux sanguin à l'entrée	Durée du coma	Taux sanguin au réveil	Complications		Epilep- tiques	Décès
					C. V.	Resp.		
N° 1	3 g	60	24 h	50	0	0	0	0
N° 2	2 g	48	36 h	40	0	0	0	0
N° 3	1 g	?	0		0	0	0	0
N° 4	?	100	4 j	58	0	0	0	0
N° 5	1,20 g	?	12 h obnubil.		0	0	0	0
N° 6	2 g	?	10 h obnubil.		0	0	0	0
N° 7	1 g	?	0		0	0	0	0
N° 8	0,50 g	?	0		0	0	0	0
N° 9	2 g	15	24 h	traces	0	0	0	0
N° 10	1 g	?	0		0	0	0	0
N° 11	0,90 g	?	12 h obnubil.		0	0	0	0
N° 12	2,50 g	?	72 h	?	+ + 36 h	+ + I+E 48 h	0	0
N° 13	2,20 g	18	0		0	0	0	0
N° 14	4,80 g	34	48 h	30	0	0	0	0
N° 15	0,40 g	?	0		0	0	0	0
N° 16	1,20 g	38	36 h	?	0	0	0	0
N° 17	2 g	50	36 h	?	0	0	0	0
N° 18	1,50 g	12	12 h	?	0	0	0	0

EUNOCTAL	Dose absorbée	Taux sanguin à l'entrée	Durée du coma	Taux sanguin au réveil	Complications		Epileptiques	Décès
					C. V.	Resp.		
N° 1	4 g	70	84	25	0	0	0	0
N° 2	2 g	32	24	60	0	0	0	0
N° 3	1 g	? Lav.est.	1 nuit	?	0	0	0	0
N° 4	1,50 g	?	0		0	0	0	0
N° 5	?	traces	0		0	0	0	0
N° 6	4 g	10	72 h	20	0	0	0	0
N° 7	?	20	0	?	0	0	0	0

B / Les intoxications aiguës par les barbituriques à action rapide.-

Par opposition aux barbituriques à action d'apparition lente et de durée prolongée (Gardénal, Butobarbital ...), le Sécobarbital (ou Imménocatal) et le Nembutal sont considérés comme ayant une action rapide (dans les 20 ou 30 minutes qui suivent l'administration) et une action plus brève.

Ces données pharmacologiques se retrouvent dans l'étude des intoxications aiguës par ces dérivés barbituriques. Il ne faudrait pas en déduire que ces intoxications soient moins graves.

a) Intoxications par le Sécobarbital.-

Nous avons examiné 47 dossiers; leur étude nous a permis de retenir 30 cas que nous avons résumés en un tableau synoptique.

La fréquence de l'intoxication par l'Imménocatal seul est de 15 %; en outre, ce barbiturique est souvent utilisé par les candidats au suicide en association avec d'autres drogues (autres barbituriques, phénothiazines ...).

Les doses absorbées vont de 0,50 g à 4 g. Elles sont donc très sensiblement moins importantes que pour le Gardénal par exemple. Deux explications :

- le Sécobarbital semble moins répandu dans le public, et il est prescrit en moins grande quantité et moins souvent que le phénobarbital;
- son action, plus rapide, doit empêcher les suicidés d'en absorber de plus grandes quantités.

Parallèlement, les taux sanguins de Sécobarbital sont moins élevés que dans les intoxications au Gardénal; ils vont de 10 à 80 γ par ml.; aucun ne dépassa 100 γ /ml.

La durée des comas fut de même moins longue, n'excédant pas trois jours. D'autre part, les troubles de la conscience surviennent pour des taux sanguins plus faibles (voisins de 10 γ) que dans les intoxications au Gardénal (où il faut, semble-t-il, 20 à 25 γ /ml. de barbiturique pour que l'intoxiqué sombre dans le coma.) Mais, nous n'avons à rapporter aucun cas mortel.

Compte tenu de ces données, il est intéressant de constater l'importance des complications cardiovasculaires et respiratoires; nous avons relevé :

- 6 chutes tensionnelles;
- et 8 dépressions respiratoires.

Il semble donc que, même absorbé à dose relativement faible (par rapport à la majorité des doses de barbituriques ingérées dans un but de suicide), l'Imménocotal soit capable de provoquer un coma et des complications cardiovasculaires et respiratoires sérieuses qui mettent en jeu la vie du sujet, et ceci, sans que le taux sanguin de l'Imménocotal soit très élevé. SUNSHINE et LEONARDS pensent de même que les intoxications par les barbituriques à action rapide provoquent un coma pour des taux sanguins faibles (de l'ordre de 30 à 40 μ par ml.).

Il est important de remarquer à ce propos, l'intérêt qu'il y a à mettre en évidence, non seulement le chiffre de la barbiturémie, mais surtout, la nature du barbiturique employé dans un but de suicide.

-:-:-:-:-

IMMENOCTAL	Dose absorbée	Taux sanguin à l'entrée	Durée du coma	Taux sanguin au réveil	Complications		Epileptiques	Décès
					C. V.	Resp.		
N° 1	0,80 g	15	24 h	?	++	++	0	0
N° 2	4 g	19	48 h	traces (10)	++ 24 h	++ 36 h	0	0
N° 3	2 g	64	48 h	48	++ 48 h	++	0	0
N° 4	?	40	4 j	traces	++ 2 j.	++ 2 j.	0	0
N° 5	1,50 g	48	2 j	40	0	±	0	0
N° 6	2 g	54	2 j	traces	0	0	0	0
N° 7	4 g	80	3 j	30	++ 24 h	++ 2 j	0	0
N° 8	1 g	?	24 h	?	0	0	0	0
N° 9	0,70 g	?	0		0	0	0	0
N° 10	0,70 g	?	24 h	?	0	0	0	0
N° 11	1,60 g	?	24 h	?	0	0	0	0
N° 12	1,90 g	?	12 h	?	0	0	0	0
N° 13	0,60 g	?	0		0	0	0	0
N° 14	0,70 g	15	0		0	0	0	0
N° 15	1 g	?	12 h	?	0	0	0	0

<u>IMMENOCTAL</u>	Dose absorbée	Taux sanguin à l'entrée	Durée du coma	Taux sanguin au réveil	Complications		Epileptique	Décès
					C. V.	Resp.		
N° 16	4 g	?	0	?	0	0	0 p $\pm$ diabète	0
N° 17	1,70 g	10	3 j	15	++ 24 h	++ 36 h	0	0
N° 18	1,70 g	0	36 h	0	0	0	0	0
N° 19	2 g	$\pm$	$\pm \pm$	?	0	0	0	0
N° 20	0,50 g	0	obnubil. (qq.heures)				0	0
N° 21	2 g	?	36 h	?	0	$\pm$	0	0
N° 22	0,80 g	20	0	?	0	0	0	0
N° 23	3,60	38	72 h	15	0	0	0	0
N° 24	1 g	?	12 h	?	0	0	0	0
N° 25	2 g	?	10 h	?	0	0	0	0
N° 26	2 g	36	48 h	?	0	0	0	0
N° 27	1,60 g	?	2 j	?	0	0	0	0
N° 28	2 g	?	24 h	?	0	0	0	0
N° 29	3 g	30	20 h	?	0	0	0	0
N° 30	1,20 g	12	12 h	?	0	0	0	0

Nous avons retenu trois observations qui nous sont apparues comme typiques de l'intoxication par l'Imménocet.

Cas n° 4 :

Madame D. (79 ans) est admise le 15 mars 1962, à 18 heures, venant de l'Hôpital de Créteil, où elle a été admise en urgence le même jour à 14 heures; il semble s'agir d'une intoxication par l'Imménocet, absorbé vers 12 heures.

A son entrée dans le service, le coma est très profond, avec abolition de tous les réflexes, sans aucune réaction aux pincements; la tension artérielle est de 12/8; (mais la malade a reçu une injection de Néosynéphrine I.M. au cours du transport); le pouls bat à 48/mn., l'examen pulmonaire note qu'il n'y a ni troubles du rythme respiratoire, ni cyanose, ni encombrement trachéobronchique; on décide pourtant l'intubation trachéale, car on craint une dépression respiratoire.

Le laboratoire répond que la barbiturémie est de 40 γ /ml. (14 γ seulement par ml. d'urines).

Le 16 mars 1962, le coma reste très profond; on a été obligé dans les 24 premières heures :

- de perfuser du Lévo-phed,
- et d'assister la respiration spontanée; la diurèse est satisfaisante, voisine de 1.500 ml.

Laboratoire :

Barbiturémie : 24 γ /ml.

Barbiturémie: 36 γ /ml.

pH sanguin : 7,62, avec R.A. : 40 vol. %

(cette alcalose plasmatique impose la réduction de la ventilation);

la kaliémie est basse : 137 mg % (3,4 mEq).

Le 17 mars 1962, le coma est moins profond (quelques réactions au pincement); la tension artérielle est stable à 12-13 de maxima.

La ventilation spontanée est de 5 litres par mn.; (l'assistance respiratoire est arrêtée à 9 heures du matin); la diurèse est voisine de 1.500 ml.

Examens de laboratoire :

Imménocet :

dans le sang : 18 γ /ml.

dans les urines : 48 γ /ml.

pH sanguin : 7,49, avec R.A. : 41 vol. %

On note :

l'hypokaliémie à 142 mg/l.

l'hyponatrémie à 3 g/l.

Les perfusions sont arrêtées dans la journée; après arrêt de l'assistance respiratoire, la malade est détubée (après injection de soludécadron et de 1/4 mg. d'Atropine).

Le 18 mars, la malade va bien, et parle; elle présente par intermittence, des phases de grande anxiété (hallucinoze ou mélancolie délirante ?)

Barbiturémie : 12 γ /ml.

Le 19 mars : réveil presque total;

Barbiturémie : traces.

L'assistance respiratoire et les perfusions ne purent donc être interrompues qu'au troisième jour du coma; la barbiturémie était peu élevée (18 γ /ml), le taux initial de l'Imménoctal dans le sang était de 40 γ /ml., donc peu élevé, par rapport aux chiffres trouvés dans certaines intoxications au Gardénal, et souvent supérieurs à 100 γ .

On voit donc l'intérêt qu'il y a, non seulement à doser dans le sang le taux des barbituriques, mais encore à déterminer la nature du dérivé barbiturique ingéré.

La seconde observation est celle de Madame SER., âgée de 30 ans, qui fut transférée de l'Hôtel-Dieu de Paris, le 9 août 1962, à 11h.30, dans le coma; la réaction de PARRI était franchement positive. L'intoxication semblait remonter au 8 août 1962.

A l'entrée dans le service, le coma est profond;
pas de signes de localisation;
abolition de tous les réflexes tendineux et cutanés;
myosis serré et symétrique;

La tension artérielle est à 11/6; le pouls à 110; la température à 38°9 (une hémoculture est pratiquée); la respiration est régulière; il n'y a pas d'encombrement trachéobronchique (on met en place une canule de Mayo); on note des signes de grossesse interrompue (un curetage utérin est fait par le chirurgien). Donc le tableau clinique n'inspire aucune inquiétude.

Le laboratoire révèle :

48 γ par ml. d'Imménoctal dans le sang;
(84 γ /ml, dans les urines).

Le 10 août, état clinique sans changements et satisfaisant; la température est tombée à 37°5;

on note dans le sang :

une augmentation de la barbiturémie (56 γ par ml)

(dans les urines : 144 γ /ml).

.../...

Le 11 août, la malade commence à se réveiller; elle nous apprend qu'elle a absorbé le 8 août 1,20 g. de Sécobarbital.

Monsieur BOUR. 40 ans, est transféré de l'Hôpital de Nanterre le 17 septembre 1962 à 21h15; il a été admis dans cet hôpital le même jour à 18 heures, dans un état comateux, constaté à 14 heures. L'étiologie barbiturique probable fait prescrire, comme premiers soins, avant le transfert :

1.000 ml de sérum glucosé à 50 ‰ (contenant de la Néosynéphrine);
20 mg. de strychnine, et 1 mg. d'Atropine.

A l'admission dans le service, le malade est dans un état de coma profond; les réflexes cutanés et cornéens sont abolis, il existe des mouvements myocloniques aux membres supérieurs, mais on remarque que les réflexes tendineux sont vifs aux quatre membres (injection de strychnine), et la mydriase bilatérale (le malade a reçu un mg d'Atropine); en fait, le tableau clinique est dominé par:

- 1) la défaillance respiratoire, avec encombrement trachéobronchique;
- 2) la faible T.A.

On prescrit en urgence :

- l'assistance respiratoire par Engström;
- et une perfusion de 2 ampoules de Levophed dans 500 ml. de glucosé 50 ‰.

Dans le sang :

Il y a 82 γ /ml d'un barbiturique qui est le Sécobarbital (le taux urinaire est de 60 γ /ml). On note que la kaliémie est à 213 mg/l.

Le 18 septembre, le coma est toujours profond; mais il y a ébauche de réaction au pincement, et la tension artérielle se maintient à 10-11 de maxima, après arrêt de la perfusion de Noradrénaline.

Au laboratoire :

dans le sang, 70 γ d'Imménocet par ml. avec pH : 7,65; R.A.: 41 vol.% et kaliémie : 120 mg/litre.

le taux urinaire de l'Imménocet est de 84 γ /ml.

Un E.E.G. demandé systématiquement montre un tracé qui peut être rencontré dans les narcoses profondes, avec des périodes de "black-out" (atteignant ici jusqu'à 9 secondes), alternées avec des phases de rythme delta; il n'y a pas de réactions aux stimulations, ni d'asymétrie entre les deux hémisphères cérébraux, et l'on souligne la possibilité de réversibilité de tel type de perturbation.

Le 19 septembre, le réveil du malade est progressif; on le hâte par l'injection I.V. de Micorène, qui amène la ventilation spontanée à 10 l 500 par minute, et permet ainsi l'arrêt de l'assistance respiratoire.

Dans le sang, il y a encore 56 δ de Sécobarbital par ml.
(pH : 7,55 et R.A. : 40 vol.%) ; la kaliémie est à 138 mg/l.

Dans les urines, le taux de l'Imménoctal est de 84 δ /ml. (donc égal à celui de la veille).

Le 20 septembre, l'intoxiqué reste encore très obnubilé, mais tension artérielle et respiration sont satisfaisantes.

Imménoctal

sang : 30 δ /ml.
urines : 32 δ /ml.

Le pH sanguin est de 7,49 avec la R.A. à 49 vol. %. La kaliémie est très basse : 125 mg/l (pouvant expliquer la grande asthénie physique dont se plaint le malade).

Sur l'électroencéphalogramme, le tracé est encore nettement perturbé :

- activité lente, faite de $\triangle$ monomorphe, souvent polyphasique, rythmique; les ondes lentes (1/3 à 1/2 sec.) sont parfois entrecoupées d'éléments plus rapides de 8 cycles/sec., éléments généralisés, bilatéraux et synchrones;
- il n'y a pas d'asymétrie entre les hémisphères;
- il n'y a pas de réactions aux diverses stimulations.

Le malade a avoué avoir fait une deuxième tentative de suicide, en absorbant 4 g. d'Imménoctal le 17 septembre à 13 heures; ce malade avait l'habitude, depuis plusieurs années de prendre ce barbiturique pour s'endormir. C'est peut-être ce qui explique que cette intoxication n'ait pas été plus grave que les deux précédentes, malgré la plus forte dose de toxique ingérée.

-:-:-:-:-:-:-:-

b) Intoxications par le BINOCTAL

Nous la rattachons à l'intoxication par l'Imménocotal, bien que le Binoctal soit une association d'Amobarbital (0,05 g. par comprimé) et de Séco-barbital (0,07 g).

Nous avons retenu 12 cas sur les 17 observations étudiées.

Du tableau récapitulatif, il ressort que les intoxications par le Binoctal ont été peu graves; nous n'avons observé aucun décès, ni même de complications cardio-vasculaires et respiratoires sérieuses. Dans trois cas, l'intoxiqué fit une petite baisse tensionnelle, bien réparée par les injections I.M. de Néosynéphrine.

La dose maxima ingérée fut de 30 comprimés (obs. n° 9); ce fut aussi le plus fort taux de barbiturémie retrouvé : 66 γ /ml. Or, le coma ne dura que 24 heures, avec un petit collapsus tensionnel, sans gravité.

Le plus long coma dura 48 heures, pour vingt comprimés ingérés, correspondant à 48 γ de barbituriques dans le sang; aucune complication ne se produisit.

Dans l'ensemble, les intoxications par le binoctal nous semblent moins graves que celles par l'Imménocotal, mais plus sérieuses que les empoisonnements par l'Eunocotal.

-:-:-:-:-

<u>BINOCTAL</u>	D O S E I N G E R E E			Taux sanguin à l'entrée	Durée du coma	Complications
	Total (g)	Sécobarbital (g)	Amobarbital (g)			
N° 1	1,44	0,84	0,60	?	24 h	0
N° 2	0,84	0,49	0,35	?	6 h	0
N° 3	2,40	1,40 (lavage d'estomac)	1	?	24 h	+ (collapsus)
N° 4	2,40	1,40	1	20	36 h	0
N° 5	2,40	1,40	1	?	12 h	0
N° 6	1,80	1,05	0,75	48	48 h	0
N° 7	0,72	0,42	0,30	?	6 h	0
N° 8	2,40	1,40	1	?	12 h	0
N° 9	3,60	2,10	1,50	66	24 h	+ (collapsus)
N° 10	0,86	0,51	0,35	32	24 h	0
N° 11	1,80	1,05	0,75	30	24 h	+ (collapsus)
N° 12	2,40	1,40	1	25	24 h	0

c) Intoxication par le Nembutal

Le Nembutal (ou Ethyl-Méthyl-Butyl barbiturate de sodium) arrive, par ordre de fréquence, après le Sécobarbital, dans les cas d'intoxications aiguës par les Barbituriques à action rapide et de courte durée.

L'étude de 20 dossiers d'intoxications par ce barbiturique nous a permis de retenir 19 observations ; l'examen du tableau récapitulatif permet de se rendre compte rapidement de la bénignité de ce type d'empoisonnement ; en effet, nous n'avons enregistré aucun décès, et nous n'avons observé qu'un seul cas où eut lieu une chute de tension artérielle, bien et vite réversible ; il faut insister sur les 6 cas de complications respiratoires, mais toutes de courte durée et sans gravité.

Les doses ingérées s'échelonnent de 5 g (2 cas), 4 g (2 cas) à 200 mg, la plus faible ; à propos de ces prises minimales de barbituriques, le problème du surdosage thérapeutique se pose, sans qu'il soit toujours possible d'y apporter une réponse.

Les taux sanguins du Nembutal vont de 70 γ /ml (pour une ingestion de 1,80 g), à 16 γ /ml (pour une prise de 1,50 g). Aucun taux ne dépassa 100 γ par ml.

Les durées du coma vont de 4 jours (dose ingérée : 2,50 g ; taux dans le sang : 28 γ) à une dizaine d'heures (ingestion de 700 mg et taux sanguin de 12 γ /ml), la durée moyenne se situant autour de 24 heures, pour une dose moyenne de Nembutal ingéré de 2 g, et un taux initial dans le sang de 36 γ par cm³. Quant aux taux sanguins le jour du réveil de l'intoxiqué, ils sont extrêmement variables, allant de 12 à 48 γ par ml, et font insister une fois de plus sur les variations du tableau clinique en fonction de la sensibilité de chaque individu, sensibilité individuelle qui empêche de porter un pronostic certain devant une intoxication aiguë.

Nous rapportons 4 observations d'intoxications au Nembutal, celles qui nous ont paru les plus intéressantes :

Mademoiselle BOI, âgée de 24 ans (cas n° 3 du tableau récapitulatif) est admise le 6.1.62 à 20 heures, dans le service. Elle est dans un coma profond, avec abolition de tous les réflexes, et mydriase bilatérale ; la tension artérielle est de 12/6. Il n'existe pas de signe de complication pulmonaire ; les recherches toxicologiques révèlent la présence d'un barbiturique dans le sang au taux de 52 γ /ml (il y en a 150 γ /ml d'urines) ; le pH sanguin est de 7,40 avec la Réserve alcaline à 26 vol %.

Le barbiturique est identifié : il s'agit de Nembutal ; il n'existe pas d'autre toxique dans le sang de la malade.

Après 24 heures de traitement, sans complication, le 7.1, la malade se réveille et avoue avoir absorbé le 4.1., vers 17 heures, 5 g de Nembutal ; elle en prenait de façon habituelle ; la malade reste obnubilée, et les réflexes tendineux sont vifs. Dans le sang, il y a encore 34 γ de Nembutal par ml (chiffre

.../...

élevé) tandis que le pH est à 7,40 et la réserve alcaline de 26 vol % ; dans les urines, le taux est de 150 γ /ml. On note enfin une hypokaliémie importante (126 mg/l.)

☐ **1** ☐ **2** ☐ **3** ☐ **4** ☐ **5** ☐ **6** ☐ **7** ☐ **8** ☐ **9** ☐ **10** ☐ **11** ☐ **12** ☐ **13** ☐ **14** ☐ **15** ☐ **16** ☐ **17** ☐ **18** ☐ **19** ☐ **20** ☐ **21** ☐ **22** ☐ **23** ☐ **24** ☐ **25** ☐ **26** ☐ **27** ☐ **28** ☐ **29** ☐ **30** ☐ **31** ☐ **32** ☐ **33** ☐ **34** ☐ **35** ☐ **36** ☐ **37** ☐ **38** ☐ **39** ☐ **40** ☐ **41** ☐ **42** ☐ **43** ☐ **44** ☐ **45** ☐ **46** ☐ **47** ☐ **48** ☐ **49** ☐ **50** ☐ **51** ☐ **52** ☐ **53** ☐ **54** ☐ **55** ☐ **56** ☐ **57** ☐ **58** ☐ **59** ☐ **60** ☐ **61** ☐ **62** ☐ **63** ☐ **64** ☐ **65** ☐ **66** ☐ **67** ☐ **68** ☐ **69** ☐ **70** ☐ **71** ☐ **72** ☐ **73** ☐ **74** ☐ **75** ☐ **76** ☐ **77** ☐ **78** ☐ **79** ☐ **80** ☐ **81** ☐ **82** ☐ **83** ☐ **84** ☐ **85** ☐ **86** ☐ **87** ☐ **88** ☐ **89** ☐ **90** ☐ **91** ☐ **92** ☐ **93** ☐ **94** ☐ **95** ☐ **96** ☐ **97** ☐ **98** ☐ **99** ☐ **100** ☐ **101** ☐ **102** ☐ **103** ☐ **104** ☐ **105** ☐ **106** ☐ **107** ☐ **108** ☐ **109** ☐ **110** ☐ **111** ☐ **112** ☐ **113** ☐ **114** ☐ **115** ☐ **116** ☐ **117** ☐ **118** ☐ **119** ☐ **120** ☐ **121** ☐ **122** ☐ **123** ☐ **124** ☐ **125** ☐ **126** ☐ **127** ☐ **128** ☐ **129** ☐ **130** ☐ **131** ☐ **132** ☐ **133** ☐ **134** ☐ **135** ☐ **136** ☐ **137** ☐ **138** ☐ **139** ☐ **140** ☐ **141** ☐ **142** ☐ **143** ☐ **144** ☐ **145** ☐ **146** ☐ **147** ☐ **148** ☐ **149** ☐ **150** ☐ **151** ☐ **152** ☐ **153** ☐ **154** ☐ **155** ☐ **156** ☐ **157** ☐ **158** ☐ **159** ☐ **160** ☐ **161** ☐ **162** ☐ **163** ☐ **164** ☐ **165** ☐ **166** ☐ **167** ☐ **168** ☐ **169** ☐ **170** ☐ **171** ☐ **172** ☐ **173** ☐ **174** ☐ **175** ☐ **176** ☐ **177** ☐ **178** ☐ **179** ☐ **180** ☐ **181** ☐ **182** ☐ **183** ☐ **184** ☐ **185** ☐ **186** ☐ **187** ☐ **188** ☐ **189** ☐ **190** ☐ **191** ☐ **192** ☐ **193** ☐ **194** ☐ **195** ☐ **196** ☐ **197** ☐ **198** ☐ **199** ☐ **200** ☐ **201** ☐ **202** ☐ **203** ☐ **204** ☐ **205** ☐ **206** ☐ **207** ☐ **208** ☐ **209** ☐ **210** ☐ **211** ☐ **212** ☐ **213** ☐ **214** ☐ **215** ☐ **216** ☐ **217** ☐ **218** ☐ **219** ☐ **220** ☐ **221** ☐ **222** ☐ **223** ☐ **224** ☐ **225** ☐ **226** ☐ **227** ☐ **228** ☐ **229** ☐ **230** ☐ **231** ☐ **232** ☐ **233** ☐ **234** ☐ **235** ☐ **236** ☐ **237** ☐ **238** ☐ **239** ☐ **240** ☐ **241** ☐ **242** ☐ **243** ☐ **244** ☐ **245** ☐ **246** ☐ **247** ☐ **248** ☐ **249** ☐ **250** ☐ **251** ☐ **252** ☐ **253** ☐ **254** ☐ **255** ☐ **256** ☐ **257** ☐ **258** ☐ **259** ☐ **260** ☐ **261** ☐ **262** ☐ **263** ☐ **264** ☐ **265** ☐ **266** ☐ **267** ☐ **268** ☐ **269** ☐ **270** ☐ **271** ☐ **272** ☐ **273** ☐ **274** ☐ **275** ☐ **276** ☐ **277** ☐ **278** ☐ **279** ☐ **280**

La seconde observation (cas n° 2) est celle d'un homme de 56 ans, transféré de l'hôpital Broussais le 20.11.61, à 13 h 30. Le malade est dans un profond coma; avec à l'examen clinique : réflexes tendineux tous retrouvés, mais faibles ; abolition des cutanés plantaires et des réflexes cornéens.

Il existe d'autre part, une contracture non plastique des membres, de type extrapyramidal (signe en rapport probable avec des injections de Strychnine, de Picrotoxine ou d'Amphétamine).

Le tableau clinique est dominé par un très important encombrement bronchique avec une légère cyanose des ongles et des lèvres; il est à noter que ce malade présentait des antécédents de Silicose et de Tuberculose pulmonaire (découverte en 1957). La pression artérielle est élevée (14/9), en rapport avec l'anoxie; le laboratoire apprend que la Barbiturémie est de 30 par ml. (82 /ml dans les urines); le barbiturique responsable est le Nembutal.

1 heure 30 après son admission dans le service, le malade trachéotomisé, est placé sous cuirasse, du fait d'une grande polypnée inefficace.

Le 21.11, le coma, calme, est moins profond, avec une grande hypotonie musculaire, et une abolition de tous les réflexes tendineux et cutanés; il n'y a pas de mouvements de déglutition ; la T.A. est de 12/7 ; la respiration est bruyante et rapide, mais régulière ; et il n'y a ni cyanose, ni encombrement trachéobronchique ; d'ailleurs, après 17 heures de fonctionnement, le respirateur à cuirasse est arrêté.

Laboratoire :

Nembutal : dans le sang : 20 μ /ml
dans les urines : 48 μ /ml.

Le 22.11, le malade est assez rapidement sorti du coma dans la journée du 21 et la nuit du 21 au 22 novembre. La conscience est encore floue, mais l'état clinique du malade n'inspire plus aucune inquiétude. On découvre deux cavernes tuberculeuses du poumon droit, et le malade nous confirme son intoxication par le Nembutal (2,50 g absorbés le 19.11 à 21 heures).

<u>NEMBUTAL</u>	Dose absorbée	Taux sanguin à l'entrée	Durée du coma	Taux sanguin au réveil	Complications		Epileptiques	Décès
					C. V.	Resp.		
N° 1	1,40 g	60	36 h	48	0	0	0	0
N° 2	2,50 g	30	48 h	15	0	+ 17h	0	0
N° 3	5 g	52	24 h	34	0	0	0	0
N° 4	2,50 g	28	4 j	12	0	+ (Int.)	0	0
N° 5	?	20	60 h	18	0	0	0	0
N° 6	4 g	42	24 h	20	0	+ + 10h	0	0
N° 7	0,70 g	?	0 (lav.est)	?	0	0	0	0
N° 8	2,50 g	?	12 h	?	0	0	0	0
N° 9	0,20 g	?	0		0	0	0	0
N° 10	0,50 g	?	0		0	0	0	0
N° 11	1,80 g	70	24 h	?	0	0	0	0
N° 12	1,50 g	16	24 h	?	0	0	0	0
N° 13	0,70 g	12	10 h	?	0	0	0	0
N° 14	4 g	22	24 h	?	0	0	0	0
N° 15	1 g	34	24 h	?	0	+ 12h	0	0
N° 16	0,90 g	?	0		0	0	0	0
N° 17	5 g	44	48 h	?	+ +	+ +	0	0
N° 18	2 g	? (lav.est)	0		0	0	0	0
N° 19	2,20 g	?	36 h	?	0	+ +	0	0

Mademoiselle AUB, âgée de 25 ans (cas n° 4); fit un coma de 4 jours, coma profond avec encombrement trachéobronchique modéré (ayant nécessité l'intubation trachéale et des aspirations), sans troubles du rythme respiratoire.

Les taux dans le sang furent successivement de 28,22, 15, et 12 /ml, et les taux urinaires de 44, 82 et 34 /ml; il s'agissait de Nembutal. Les recherches toxicologiques nous révélèrent en outre la présence dans le sang, de dérivés de la Quinine, à un taux non précisé, mais faible (la malade n'était pas enceinte) ; à son réveil, la malade confirma l'absorption de 2,50 g de Nembutal, le 16.10 à 20 heures 15 (donc 14 heures avant son admission dans le service); elle n'avait absorbé, disait-elle, aucun autre produit toxique.

[illegible]

Monsieur MAT., 25 ans (cas n° 6), resta 24 heures dans un coma (profond, à l'arrivée) par absorption de Nembutal (4 g), qu'il utilisait régulièrement pour s'endormir. Le toxique fut ingéré 9 heures exactement avant que les premiers soins ne lui fussent donnés dans le Service.

Intubation trachéale, et assistance respiratoire pendant 10 heures furent nécessaires.

Nembutal : dans le sang ; 42 et 20 μ /ml
(avec pH 7,31 et 7,44)
dans les urines : 112 et 95 μ /ml.

Le sujet sortit rapidement du coma; avec une paralysie du moignon d'une épaule, vraisemblablement d'origine radiculaire et due à une compression; ce déficit moteur rétrocéda rapidement, en 3 jours environ.

[illegible]

II. Les intoxications par les barbituriques associés entre eux.-

Les quatorze observations que nous avons pu étudier complètement étaient composées :

de 11 associations d'un barbiturique à action rapide et d'un barbiturique à action lente;

de 2 associations de barbituriques lents entre eux;
et de 1 association d'Imménocet et de Nembutal ; le taux sanguin atteignit 85 γ /ml ; le coma ne dura que 24 heures, sans aucune complication.

Les associations les plus fréquentes sont :

Gardénal et Nembutal : 4 cas ;
Gardénal et Imménocet : 3 cas ;
Sonéryl et Imménocet : 2 cas.

La dose moyenne de barbituriques ingérés se situe autour de 3 gr - 3,50 gr., avec des chiffres extrêmement variables, allant de 6,60 gr à 1,22 gr. Le taux sanguin moyen est de 83 γ /ml (chiffres extrêmes : 182 γ (pour une dose ingérée de 6,60 gr. et un coma de 48 heures), et de 30 γ (dose ingérée : 4 gr., durée du coma : 48 heures)).

Aucun intoxiqué ne mourut. Par contre, on remarque 5 complications ventilatoires et 4 collapsus tensionnels, pour des doses de 6,60 gr., 4 gr. (3 cas) et de 3,50 gr., et des taux sanguins de 30, 54, 60, 123 et 182 γ /ml. Toutes les complications ont été observées dans les intoxications associant un barbiturique d'action lente à un barbiturique d'action plus rapide.

---:---:---:---:---:---:---:---

Nous rapportons 2 observations cliniques :

1) Monsieur VID., âgé de 32 ans et exerçant la profession de pharmacien est admis le 16.9.62, à 12 heures; il est transféré de l'Hô el-Dieu sous assistance respiratoire par R.P.R. en raison d'une apnée complète.

Cliniquement, il est dans un coma profond, avec aréflexies ostéotendineuse et cornéenne, sans aucune réaction au pincement. La tension artérielle a une maxima à 8; on pose une perfusion de Levophed dans 500 ml. de sérum glucosé à 50 ‰. D'autre part, assistance respiratoire par Engström (ventilation : 8 litres par mn.); sondage vésical : 750 ml.

Examens de laboratoire :

Dosage des barbituriques totaux :

sang : 182 γ /ml
urines : 102 γ /ml) il s'agit de Gardénal et de Nembutal.

.../...

BARBITURIQUES associés entre eux	Dose totale absorbée	Taux sanguin à l'entrée	Durée du coma	Complications		Nature des barbituri- ques	Décès
				C. V.	Resp.		
Cas N° 1	3,20 g	90	24 h	0	0	G + S	0
Cas N° 2	3 g	?	0 lav.est.	0	0	I + G	0
Cas N° 3	3 g	68 2° j	36 h	0	0	E + S	0
Cas N° 4	4 g	132 2° j	48 h	+++ 24h	+++ 48h	I + S	0
Cas N° 5	4 g	30	48 h	0 Micorène	++ 24h	G + I	0
Cas N° 6	3,50 g	60	72 h	++ 24h	++ 48h	G + N	0
Cas N° 7	4 g	54	4 j	++	++	Bi+ S	0
Cas N° 8	6,60 g	182	48 h	++ 24h	++ 36h	G + N	0
Cas N° 9	?	85	24 h	0	0	I + N	0
Cas N° 10	1,22 g	44	24 h	0	0	G + I	0
Cas N° 11	?	traces	0	0	0	N + S	0
Cas N° 12	4 g	?	24 h	0	0	I + S	0
Cas N° 13	1,60 g	?	24 h	0	0	G + N	0
Cas N° 14	1,50 g	?	24 h	0	0	G + N	0

III. Les intoxications mixtes.

Par ordre de fréquence croissante, elles se répartissent ainsi :

- 1 - Barbituriques et phénothiazines : 23 cas (20 obs.)
- 2 - Optalidon
et Barbituriques + Optalidon : 20 cas (18 obs.)
- 3 - Barbituriques et dérivés de la
Belladone (Alepsal, Belladéнал) : 18 cas (17 obs.)
- 4 - Barbituriques et tranquillisants
(Méprobamate, Atarax, Librium) : 11 cas (9 obs.)
- 5 - Barbituriques et alcool : 8 cas (7 obs.)
- 6 - Barbituriques et oxyde de
carbone : 6 cas (4 obs.)

Certaines de ces intoxications mixtes ont une réputation particulièrement mauvaise, telle les associations des barbituriques avec le Largactil ou le Nozinan, avec le Méprobamate, et avec l'oxyde de carbone. Nous rapporterons l'observation d'une intoxication mixte par 4 g de barbituriques, associés à la Digitaline (5mg), et qui se termina, après dix jours de soins, par le décès de la malade.

Le tableau ci-dessous résume la gravité de ces associations toxiques.

Barbiturique associé à :	Nombre d'observations	Complications		Décès
		C. V.	Resp.	
Phénothiazines	20	6	2	1
Optalidon	18	5	4	1
Dérivés de la Belladone	17	1	2	0
Tranquillisants	9	3	4	1
Alcool	8	0	1	1
Oxyde de carbone	6	1	0	2
Digitaline	1	1	1	1

La symptomatologie clinique dépend bien entendu des quantités respectives de toxiques ingérées par le malade. Par exemple, le Phénergan donne au coma une note particulière faite d'agitation, d'hypertonie musculaire, et d'épisodes délirants.

Mais le plus souvent, on observe une aggravation de l'intoxication (7 décès sur 79 observations d'intoxications mixtes), et la plus grande fréquence des complications cardiovasculaires et respiratoires, à cause de l'addition des effets dépresseurs centraux des drogues. En particulier, la Lévomépromazine, la Chlorpromazine et le Méprobamate ont un effet hypotenseur propre, qui renforce l'action dépressive des barbituriques, surtout des barbituriques à action rapide et courte.

Par contre, d'autres associations semblent moins toxiques, comme par exemple, les intoxications par l'Alepsal ou par le Belladénal qui associent au phénobarbital des doses variées de dérivés de la Belladone. Il est fréquent que les intoxiqués avalent le barbiturique choisi par eux avec un alcool (dans un cas, il s'agissait d'alcool éthylique à 90° !) Ces intoxications alcoolo-barbituriques ne semblent pas être d'un mauvais pronostic; vers 1935, on a même proposé les injections intraveineuses d'alcool pour traiter les comas barbituriques. Cependant, nous avons observé un cas mortel, à vrai dire exceptionnel; il s'agissait d'une femme de 50 ans, qui, pour absorber 3 gr. d'un barbiturique, ingéra une quantité indéterminée d'alcool à 90°; elle mourut au troisième jour d'un coma marqué par un collapsus tensionnel et une dépression respiratoire très sévère, par une anurie et des crises d'œdème pulmonaire, malgré les traitements.

Les intoxications mixtes par l'Oxyde de carbone et les barbituriques reconnaissent des circonstances étiologiques bien particulières; dans la majorité des cas, les sujets prennent peu de barbituriques, qu'ils ne considèrent que comme adjuvant de leur suicide, et qui doit leur permettre d'attendre en dormant, l'action du gaz d'éclairage. Les doses de barbiturique dans le sang sont, en toxicologie clinique, relativement faibles, le problème le plus important restant l'intoxication oxycarbonée. Il est pourtant bien évident que les actions des deux toxiques s'additionnent, en particulier, l'action sur la respiration.

Nous voudrions insister tout particulièrement sur les intoxications par l'Optalidon qui sont fréquentes, et qui sont graves dans l'ensemble. L'Optalidon est une spécialité qui associe dans un comprimé :

(isobutylallyl-malonylurée	: 0,05 g
(amidophénazone	: 0,125 g
(triméthylxanthine	: 0,024 g

Employée seule ou associée à un barbiturique, cette drogue a été rencontrée par nous dans 18 cas. La fréquence des complications respiratoires et cardiovasculaires y est grande ; un cas fut mortel.

En 1960, dans le service du Professeur GAULTIER, deux cas mortels d'intoxication aiguë par l'Optalidon furent observés. Dans les deux cas, les intoxiqués furent envoyés comme intoxication barbiturique; mais une enquête permit de retrouver l'étiologie véritable.

Or cliniquement, l'évolution de ces deux cas fut très particulière; dans l'un et l'autre cas, il s'agissait de sujets jeunes et sains, chez lesquels un collapsus s'installa peu après leur arrivée à l'hôpital, la découverte des intoxiqués ayant été tardive (48 heures dans un cas, 36 heures dans l'autre). Ce collapsus était modéré, au point de ne pas interrompre la diurèse, qui se maintenait à un taux appréciable, voisin de 100 à 125 ml. toutes les quatre heures et d'être aisément curable par la Noradrénaline. Mais un signe biologique avait fortement inquiété : l'existence d'une hyperazotémie élevée (1,25 gr. par litre dans un cas : 1,75 g/l dans l'autre), anomalie rigoureusement exceptionnelle dans les autres cas d'intoxications barbituriques. MOLLARET, de même, n'a jamais observé d'anurie dans les cas de comas profonds qu'il a étudiés.

Dans les deux cas, malgré l'administration de Noradrénaline, les transfusions de sang, l'association de perfusions de sérums glucosé à 100 ‰, bicarbonaté à 14 ‰, malgré la mise sous respirations artificielle, il fut impossible de prévenir une aggravation lente et régulière du collapsus qui se compliqua en quelques heures, d'un oedème pulmonaire diffus précédant la mort. Or les dosages montraient dans l'un et l'autre cas, la présence de barbituriques dans le sang, à des taux certes élevés, mais assez banaux au cours des intoxications sérieuses (108 γ par ml. et 145 γ par ml.).

Deuxième point intéressant : dans un cas où les dosages purent être effectués complètement à l'arrivée dans le service, la recherche d'Aminophénazone fut négative. Ce qui est conforme à la rapide destruction de ce corps dans l'organisme, et montre après 48 heures, toute la difficulté de l'interprétation d'un résultat d'analyse.

De ces deux observations, M. GAULTIER, E. FOURNIER et P. GERVAIS (11) concluent à la toxicité spéciale de l'Aminophénazone sur le rein, et à l'utilité d'un traitement particulier : l'épuration extra-rénale dans les cas vus précocément, ceci afin d'éviter les redoutables complications devant lesquelles ils se sont trouvés impuissants.

L'exemple de ces deux observations montre la limite de validité des dosages qui ne peuvent s'interpréter correctement en l'absence de données cliniques suffisamment précises.

Madame DEP. Marie, 55 ans, est admise le 9 novembre 1961 à 13h15 venant de l'Hôpital Saint-Louis où elle a été hospitalisée le 6 novembre pour une intoxication par OPTALIDON :

- dose : inconnue

- heure : mal connue; mais il semble que l'intoxication remonte au 5 novembre 1961; l'intoxiquée a été découverte le 6 novembre 1961 dans un profond coma, avec une T.A. à 6 $\frac{1}{2}$ /4. Réaction de PARRI +++.

Malgré les soins prodigués à Saint-Louis, le collapsus tensionnel persiste, et la diurèse reste basse (oligo-anurie).
Urée sanguine : 0,55 g/l. le 7 novembre.

Le 9 novembre 1961, à l'Hôpital Fernand Widal :

Coma pris tardivement, avec :

- encombrement trachéobronchique +++;
- mélange de pâleur et de cyanose;
- T.A. imprenable (malgré la perfusion de Levophed);
a reçu d'autre part 800 ml de sang isogroupe,
qui a permis une remontée sensible de la T.A.;
- oedèmes périphériques;
- mydriase bilatérale; aucun réflexe O.T. ni cutané;
- diurèse : 100 ml au sondage à 17 heures.

Au point de vue biologique :

pH sanguin : 7,45 ; R.A. : 45 vol. %
pCO₂ : 36 mm Hg. ; hypokaliémie à 135 mg % (3,4 mEq).

Traitement :

Perfusions de glucosé-iso (3 flacons), puis de glucosé à 150 %.

Lévophed : 34 ampoules dans les 24 premières heures;
2 flacons de sang isogroupe passé sous pression.
Trachéotomie + respiration assistée par Engström.

Le 10 novembre 1961 :

Etat clinique : peu d'amélioration :

- coma carus ;
- T.A. très instable, difficile à contrôler, oscillant entre 8 et 15 de maxima ;
- ventilation spontanée : 0
- encombrement trachéobronchique important (aspirations très fréquentes) ;
- diurèse : 4 litres de 13h20 le 9 novembre, à 7h. du matin le 10 novembre.
- Extrémités froides et cyanosées ;
- pâleur du visage ;
- n'a plus d'oedèmes périphériques.

Examens de laboratoire :

pH sanguin : 7,47 R.A. : 35 vol. %
p CO₂ : 21mm Hg.
Kaliémie : 150 mg %
Urée sanguine : 0,55 g/l
Hyperchlorémie - hypernatrémie.

Traitement :

Assistance respiratoire.

Perfusions :

1.500 ml. glucosé isotonique (+ 18 Levophed)
500 ml. glucosé 100 ‰ (+ 2,25 gr. CLK)

Le 11 novembre 1961 :

Clinique :

Etat stationnaire.

Problèmes : T.A., même sous Levophed, tend à chuter et est instable ;

Respiration : ventilation spontanée quasi nulle.

Diurèse faible (~~7~~ 1 litre).

Laboratoire :

Sang : 128 ~~8~~ /ml.

Urines : 64 ~~8~~ /ml. (réaction de PARRI +)
(pH : 6,4) R.A. : 38 vol. %.

Traitement : identique

1.500 ml. glucosé 50 ‰ (+ 30 Levophed)
1.000 ml bicarbonaté 14 ‰ (+ 1,50 gr. CLK)

On poursuit la respiration assistée.

Le 12 novembre 1961 :

Etat stationnaire.

Traitement :

200 ml. sang O Rh +
1.000 ml. glucosé 50 ‰ + 12 Levophed.

Le 13 novembre 1961 :

Etat clinique stationnaire.

Laboratoire :

Barbituriques :

Sang : 56 ~~8~~ /ml. (pH : 7,45) ;
urines : 70 ~~8~~ /ml. (R.A. : 47 vol. % .

Kaliémie : 135 mg. ‰.

Traitement :

Arrêts intermittents de l'assistance respiratoire
(ventilation spontanée : 10 litres).

Perfusions:

12 Levophed par jour.

Le 14 novembre 1961 :

T.A. satisfaisante.

Une transfusion sanguine de 400 ml. permet l'arrêt du Levophed.

Ventilation spontanée : 10 litres (rythme : 44 /mn)

Laboratoire :

Barbituriques :

Sang : 30 ~~8~~ /ml. (pH : 7,45
(R.A. : 42 vol. %

Urines : 65 γ /ml.

Kaliémie : 141 mg. %.

Traitement :

1.500 ml. glucosé 150 ‰ (+ 2,25 gr. CLK)

Le 15 novembre 1961 :

O.A.P. sous Engström - T.A. 11/6

réduit presque instantanément par la mise en hyperpression inspiratoire.

Au niveau des mains : plus de cyanose, mais oedème analogue à celui que l'on observe lors des gelures (Levophed ?)

Laboratoire :

pH : 7,60 R.A. : 37 vol. %

Kaliémie : 148 mg. %.

Le 16 novembre 1961 :

Décès brutal et inopiné; quelques instants avant, T.A. 11/6.

Nécropsie : Lésions discrètes de dégénérescence hépatique à topographie centrolobulaire semblant en rapport avec le collapsus.

Le cas de Madame DUP., 59 ans, pose le problème d'une intolérance ou d'une sensibilité particulière à l'Optalidon.

Cette malade est admise le 17 novembre 1961 à 12 heures, venant de l'Hôpital Lariboisière où elle a reçu les premiers soins le 16 novembre, à 21 heures. Elle nous est adressée avec le diagnostic d'intoxication barbiturique, remontant au 16 novembre à 20 heures (à 22 heures, la réaction de PARRI sur les urines était franchement positive).

Examen clinique :

Coma complet sans signe de localisation neurologique, mais :

- contracture plastique des membres ;
- réflexes C.P. en flexion, ou abolis ;
- réflexes O.T. abolis ; réapparaissent vite et vifs ;
- rythme respiratoire type Cheyne-Stokes.

A noter la présence de réflexes cornéens; la déglutition est normale.

Encombrement respiratoire ; discrète cyanose.

T.A. 8,5/6 Pouls : 100

Coeur : régulier, rapide, bruits mal frappés.

Examens de laboratoire :

Barbituriques :

Sang : 85 γ /ml. (R.A. : 60 vol. %)

urines : 142 γ /ml.

Hypokaliémie : 130 mg. ‰

Hyperazotémie : 0,60 gr/l.

Traitement :

Perfusions : 2.000 ml.

1.500 ml. glucosé 100 ‰

500 ml. bicarbonaté 14 ‰ (+ 4 gr. ClK dans les perfusions).

Le 18 novembre 1961 :

Même état comateux. Pas d'amélioration; T.A. faible 9/6,
mais Néosynéphrine I.M. : 11 de maxima.

Encombrement respiratoire important.

Laboratoire :

Barbituriques :

Sang : 112 γ /ml. (pH : 7,52 ; R.A. : 60 vol.%)

urines : 156 γ /ml.

Kaliémie : 148 mg/l.

Azotémie : 0,30 gr/l.

Traitement :

Perfusions : 2.000 ml.
Nécsynéphrine I.M.
Aspirations endotrachéales

Le 19 novembre 1961 :

Même état de coma.
T.A. : 10 ou 11 de maxima (sans Nécsynéphrine).

Laboratoire : ?

Traitement : le même

Le 20 novembre 1961 :

Coma assez profond avec :
discrète réaction au pincement ;
déglutition normale ;
réflexes O.T. présents ;
réflexes cornéens +
Diurèse : 500 ml. - T.A. : 12 $\frac{1}{2}$ /8.
Encombrement pulmonaire important ; aspirations fréquentes.

Laboratoire :

Kaliémie : 140 mg °/°°
pH sangui. : 7,50 R.A. : 46 vol. %

Le 21 novembre 1961 :

La malade se réveille, mais contracture du M.S. en flexion avec pronation des mains, plaquées contre le thorax.

Laboratoire :

Barbituriques :
Sang : 52 δ /ml. (pH : 7,48 R.A. : 48 vol. %)
urines : 70 δ /ml.
Kaliémie : 167 mg °/°° .

Traitement :

Intubation et respiration assistée par Engström.

Perfusions :

1.500 ml. bicarbonaté 14 ‰

1.500 ml. glucosé 50 ‰

500 ml. glucosé 100 ‰ + ClK et gluconate de Ca : I.V.

Le 9 septembre 1961 :

Examen clinique :

Coma profond, avec myosis bilatéral

- réflexes O.T. présents

- réflexes cornéens : 0

- réflexes C.P. en flexion.

T.A. : 11/7 (sous perfusion de Levophed)

Pas d'encombrement respiratoire.

Diurèse ~~≠~~ 2 litres.

Examens de laboratoire :

Barbituriques :

Sang : 50 ~~8~~ /ml. (pH : 7,54 R.A. : 35 vol. ‰)

urines : 56 ~~8~~ /ml.

Kaliémie : 100 mg ‰

Traitement :

Perfusions :

1.000 ml. bicarbonaté 14 ‰

1.000 ml. glucosé 100 ‰ + 12 gr. de ClK I.V.

Le 10 septembre 1961 :

Réveil progressif

T.A. : 10/6 (arrêt de Levophed)

Arrêt de l'assistance respiratoire.

Diurèse ~~≠~~ 1.500 ml.

Examens de laboratoire :

Barbituriques :

Sang : 44 ~~8~~ /ml. (pH : 7,54)

urines : 56 ~~8~~ /ml.

Kaliémie : 132 mg. ‰

Le 11 septembre 1961 :

Kaliémie : 105 mg. $\text{°}/_{\text{°°}}$ (ClK per os)

Arrêt des perfusions.

Réveil complet - Fatigue très importante et prolongée.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Parmi les intoxications mixtes, nous rapportons l'observation d'un empoisonnement mortel par l'association de 4 gr. de barbiturique et de 5 mg. de Digitaline chez une femme de 62 ans. Ce cas clinique nous a semblé particulièrement intéressant. On y remarquera :

- l'âge de la malade ;
- le taux élevé de barbituriques dans le sang ;
- le fait que la malade n'ait reçu les premiers soins que 24 heures environ après l'ingestion des toxiques ;
- les antécédents de coronarite.

La malade mourut dix jours après son intoxication par un collapsus progressif et irréversible.

Madame LAC. Marguerite, 62 ans, est admise le 17 avril 1962, pour intoxication par 3 gr. de GARDENAL,
+ 1 gr. d'IMMENOCTAL,
+ 5 mg. de DIGITALINE

ingérés le 15 avril, vers 19 heures.

Premiers soins le 16 dans la soirée :

pose d'un canule de Mayo,

oxygénothérapie,

perfusions de 1.000 ml. (500 ml. bicarbonaté, 500 ml. glucosé iso.)

Femme atteinte d'une coronarite traitée, et d'une tuberculose ganglionnaire du cou.

Le 17 avril 1962 :

Clinique :

Coma carus, avec T.A. basse (9 de maxima).

Intubation immédiate + assistance respiratoire par Engström.

La digitaline contr'indiquant l'alcalinisation plasmatique, on perfuse du S.glucose à 100 $\text{°}/_{\text{°°}}$

Laboratoire :

Recherche des barbituriques dans les urines : +++

pH urinaire : 7,29 avec CO₂ total : 60 vol. et R.A. : 63 vol.
à 17 heures : 7,48
Hypochlorémie : 2,8 gr/l.
Hyponatrémie : 2,85 gr/l.
Kaliémie : 150 mg/l (3,7 mEq)

Traitement :

Assistance respiratoire :
Perfusions : 2.000 ml glucosé 100 ‰

Le 18 avril 1962 :

Clinique :

Coma très profond, sans aucune réaction au pincement et avec abolition complète de tous les réflexes ;

T.A. : 12/8 Pouls : 80
Assistance respiratoire bien tolérée.
Diurèse correcte : 2.200 ml.

Laboratoire :

Barbituriques :

Sang : 95 ~~8~~ /ml.
urines : 230 ~~8~~ /ml.
pH sang : 7,31 CO₂ total ; 52 vol.
R.A. : 58 vol.

hypokaliémie : 126 mg/l (3,2 mEq)

hypochlorémie : 2,64 g/l (74 mEq)

hyponatrémie : 2,55 g/l (112 mEq)

Bases totales : 122 mEq

Glycémie : 1,90 g/l (sueurs abondantes par moment) ;

Traitement :

2.500 ml. de perfusion.

1.000 ml. Trophysan (+ 8 gr. ClNa)

1.000 ml. S. salé isotonique (+ 3 gr. ClK + 16 gr. ClNa)

500 ml. glucosé 100 ‰ (+ 1,50 gr. ClK)

Assistance respiratoire (arrêts intermittents de l'Engström).

Le 19 avril 1962 :

Clinique :

Coma très profond, mais réaction légère au pincement ;
réactions de toux au moment des aspirations ;
T.A. : 14/8 Pouls : 90
Ventilation spontanée : 5 à 6 l/mn, (mais accès de sueurs très
abondantes lorsqu'on arrête l'Engström).
Bonne diurèse.

Laboratoire :

Barbituriques :

Sang : 104 γ /ml.

urines : 160 γ /ml.

pH sang : 7,47

Kaliémie : 156 mg/l. (3,9 mEq)

Hypochlorémie : 2,77 gr/l. (78 mEq).

Hyponatrémie : 2,70 gr/l (117 mEq)

Bases totales : 128 mEq

Traitement :

200 ml. de sang isogroupe,
1.000 ml. glucosé ‰ + 1,50 gr. ClK et 2 gr. ClNa.

Le 20 avril 1962 :

Clinique :

Pas de signes de réveil (donc trachéotomie)
réflexes toujours abolis.
On note une asymétrie faciale à la manoeuvre de P. MARIE et FOIX ;
et un signe de Raimiste droit.
Alimentation pas sonde nasale.
T.A. 13/7 Pouls : 90.

Laboratoire :

Barbituriques :

Sang : 53 γ /ml. R.A. : 49 vol.

urines : 56 γ /ml.

Azotémie : 0,45 gr/l (diurèse basse $\neq$ 800 ml.)

Hypochlorémie : 3,32 gr/l. (93,5 mEq)

Hyponatrémie : 3,05 gr/l. (132,5 mEq)

Hypokaliémie : 165 mg/l (4,1 mEq)

Bases totales : 143 mEq.

Traitement :

Alimentation par sonde nasale
Arrêt des perfusions.

Le 21 avril 1962 :

Ne se réveille toujours pas.
Respiration satisfaisante, mais encombrement +++ ;
baisse tensionnelle progressive avec accélération du pouls et
hyperthermie croissante (40°6 à 16 heures 30).

Laboratoire :

Barbituriques :

Sang : 65 ~~8~~ /ml.

urines : 50 ~~8~~ /ml.

pH : 7,48 CO2 total : 50 vol. %

R.A. : 50vol.%

Azotémie : 0,65 gr/l.

Kaliémie : 157 mg/l (4 mEq)

Natrémie et chlorémie : normales

La diurèse est de 2.000 ml.

Traitement : symptomatique.

Le 22 avril 1962 :

A l'occasion du changement de canule de trachéotomie, arrêt cardiaque. Massage cardiaque instantané ; le coeur se remet à battre -

Collapsus cardiovasculaire, difficilement et mal corrigé par
Lévophed et sang isogroupe.

Laboratoire :

Azotémie : 1,30 gr/l

R.A. : 46 vol. % pH : 7,46

CO2 total : 40 vol. %

Hyperchlorémie : 3,82 gr/l (108 mEq)

Kaliémie et Natrémie : normales

Bases totales : 157 mEq

Traitement :

Traitement du collapsus par Levophed et sang isogroupe.
Respiration assistée.

Le 23 avril 1962 :

La malade ouvre les yeux mais semble être sourde, ne répondant
à aucun ordre, et fait la grimace quand on la pince.

.../...

Est toujours sous Engström; T.A. faible et instable. Est couverte de sueurs, mais n'est pas encombrée.

Laboratoire :

Azotémie : 1,50 gr/l.

R.A. : 36 vol. %

Hyperchlorémie : 4 gr/l

Bases totales : 153 mEq

$$\text{Na}^+ : 3,25 \text{ gr/l}$$

K⁺ : 200 mg/l.

Même traitement. —

Le 24 avril 1962 :

Même état clinique.

Laboratoire :

Barbituriques sang : 46 $\times$ /ml.

pH : 7,51 R.A. : 31 vol. %

CO2 total : 30 vol. %

Azotémie : 2,60 gr/l

$$\underline{\text{Cl}^-} : 3,86 \text{ gr/l}$$

Na⁺ : 3,20 gr/l K⁺ : 205 mg/l

Bases totales : 151 mEq

Le 25 avril 1962 :

Décès par collapsus irréversible.

1. ☐ 1. ☐ 2. ☐ 3. ☐ 4. ☐ 5. ☐ 6. ☐ 7. ☐ 8. ☐ 9. ☐ 10. ☐

IV. Intoxication Barbiturique et Diabète

Nous rapportons l'observation clinique d'une diabétique connue et traitée qui s'intoxiqua par une forte dose de Phénobarbital. L'évolution du coma fut particulièrement intéressante.

Madame ZAN., âgée de 38 ans, est adressée dans le Service par le Centre hospitalier d'Orléans, le 24.2.62. Il s'agit d'une diabétique, qui reçoit quotidiennement 30 unités d'Insuline P.Z.

L'intoxication remonte au 22.2 à 13 heures 30 ; il s'agit probablement de Gardénal ; la dose ingérée serait d'environ 7 g.

La malade a sombré dans le coma le 22.2. à 14 heures, et elle est hospitalisée à Orléans dans l'après midi du même jour. Le coma est carus, flasque avec abolition de tous les réflexes, sans signe de Babinski.

T.A. : 14/8 Pouls : 80.

Le traitement au Centre Hospitalier d'Orléans a été :

- le 23.2, à 11 heures :
Glucosé (500 ml) + 1 g de Potassium
Insuline Ordinaire S.C. : 10 unités à 16 heures
A 16 heures : 500 ml de sérum bicarbonaté
A 20 heures : 500 ml de sérum bicarbonaté + 1g de Potassium.
A 24 heures : Glucosé + 1 g de Potassium
I. C. : 12 unités en S.C.

Le 24.2.

A 3 heures : salé isotonique + Cortisone et Cortine naturelle 125
A 6 heures : Protéolysat (500 ml)
A 10 heures : Glucosé (500 ml) + CIK (1 g)
+ Hydrocortisone (2 cc.)
+ I.C. : 10 unités S.C.
De 10 à 11 heures : 10 mg de Strychnine I.V. toutes les 20 minutes (soit 30 mg en tout).

La malade est alors transférée du Centre hospitalier d'Orléans au Centre Anti-Poisons de l'Hôpital Fernand Widal.

A l'entrée dans le Service, le 24.2, à 15 heures.

Coma carus, calme; tous les réflexes sont abolis, y compris les cutanés Plantaires ;

T.A. 12/8 Pouls : 120

Température : 38°

Dans les urines :

albumine : 0
sucre : ++
acétone : +

Laboratoire :

Glycémie : 2 gr.°/°°
R.A. : 49 vol. % (21,5 mEq)
Barbituriques :
dans le sang : 45 γ /ml.
dans les urines : 60 γ /ml.
Ionogramme sanguin sensiblement normal (Kaliémie : 5 mEq).

Jusqu'au lendemain matin, prescription de perfusions de sérum bicarbonaté et de sérum glucosé à 100 °/°° ; 10 unités d'Insuline ordinaire en S.C.
Le lendemain matin à 8 heures (car, dans les urines ; sucre : +++
corps cétoniques : ++

Le 25.2 :

Sous les yeux du personnel soignant qui admirait la respiration de KUSSMAUL présentée par la malade, qui, au demeurant, n'avait, à l'auscultation, aucun signe d'encombrement trachéobronchique, survient brutalement une apnée, à 9 heures du matin ; d'où, sous le couvert d'une respiration manuelle, intubation, aspirations endotrachéales (qui ramènent une grande quantité de mucus) et assistance respiratoire par Engström (ventilation : 12 l/minute, dont 5 litres d'air et 7 litres d'oxygène).

Dans les urines :

Sucre +++ corps cétoniques ++ (réactions plus franchement positives que la veille).

Laboratoire :

Barbituriques :
sang : 25 γ /ml.
urines : 86 γ /ml.
Glycémie : 3,70 g/l. le matin
1,85 g/l. à 16 heures (après 40 unités d'I.O.)
pH (à 16 heures) : 7,44 (donc après 7 heures d'assistance respiratoire).
R.A. : 45, puis 32 vol.%
Hypokaliémie croissante, malgré la compensation par le ClK dans les perfusions (3,8 à 3,4 mEq).

Traitement : pour les 24 heures, de 12 heures à 12 heures.

Perfusions :

500 ml. sérum bicarbonaté 14 °/°°
500 ml. glucosé à 100 p. 1000 (+ 2,50 g. de ClK)
40 unités I.O. pour les 24 heures,
assistance respiratoire par Engström.

.../...

Le 26.2.

Cliniquement :

La conscience est toujours profondément abolie, et les réflexes inexistants, sans signe de Babinski ; myosis.

T.A. : 13,5/8 Pouls : 120

La diurèse des 24 dernières heures a atteint 2 500 ml.

Il n'existe pas de signes cliniques d'encombrement trachéo-bronchique ; mais la respiration spontanée à 9 heures est nulle. On poursuit donc l'assistance respiratoire (fréquence : 24 /mm).

air : 9 litres. O₂ : 3 l

A 11 heures, il faut noter qu'une tentative d'arrêt de l'Engström révèle une bonne ventilation spontanée à 7 litres par minute ; néanmoins, on continue l'hyperventilation dans un but d'alcalinisation.

Dans les urines : sucre +++

Corps cétoniques +++

donc en augmentation par rapport à la veille, malgré les 40 unités d'I.O.

Laboratoire :

Glycémie : 4,15 g le matin

4,65 g à 12 heures

1,95 à 16 heures

1,65 g à 20 heures

R.A. : 16, puis 38 volumes (à 16 heures)

pH : 7,27 avec pCO₂ : 28 mm Hg

CO₂ total : 30 vol %

Barbituriques :

sang : traces

urines : 86 $\times$ /ml

On note d'autre part :

- Kaliémie : 4,7 mEq à 9 heures

3,8 mEq à 16 heures

- Légère hyperazotémie : 0,60 g %

- Hyponatrémie : 126 mEq

Le 27.2.62.

Clinique : Etat stationnaire ;

T.A. 12/7 Pouls : 120

Diurèse : 1500 ml

Respiration spontanée nulle ; peu d'encombrement trachéobronchique ; malade déshydratée avec pli cutané.

Glycosurie ++++ avec corps cétoniques +++ ;

Laboratoire :

Glycémie : 4,05 g/l le matin

3,15 à 16 heures

R.A. : 43 vol %

pH : 7,39 p CO₂ : 29 mm Hg
CO₂ total : 40 vol %
Kaliémie : 3,9 mEq le matin
3,5 mEq à 18 heures

On prescrit :

- 4 000 ml de liquides en perfusions I.V.
 - 2 000 ml de S. Bicarbonaté à 14 ‰
 - 2 000 ml de S. Glucosé à 100 ‰.
- Insuline Ordinaire
 - 100 unités I.V. à 14 heures (à 19 heures dans les urines:
 - sucres ++
 - acétone : traces).
 - 20 unités, à 23 heures ;
 - 20 unités à 8 heures le 28.2

Le 28.2.62

Cliniquement; on note :

La réapparition des Reflexes cornéens, et des reflexes de toux très importants lors des aspirations par la canule de trachéotomie ;
T.A. 14/8 Pouls : 108
Température : 38°4
Diurèse : 1500 ml
Ventilation spontanée : 5 litres par mn, avec 400 cm³ d'air courant; la malade est cependant maintenue sous Engström, avec fréquence de 20 par mn, et 13 litres d'apport ventilatoire. On décide d'ailleurs de poursuivre l'assistance respiratoire jusqu'au réveil.

Laboratoire :

N'a plus de Barbituriques ni dans le sang, ni dans les urines ;
Au point de vue du Diabète, le malade semble à peu près équilibrée, puisque :
Glycémie : 1,10 g par litre (elle remonte à 1,70 g/l dans l'après midi).
Dans les urines, sucres : 0
corps cétoniques ++
On peut craindre même dans la matinée, le coma hypoglycémique, la marge de sécurité de la glycémie étant faible.

On remarque :

- l'effondrement de la kaliémie (2,7 mEq) (prescription de 10 g de ClK pour les 24 prochaines heures). A 18 heures, kaliémie : 4,2 mEq.
- Le pH alcalin à 7,50
avec p CO₂ : 26 mm Hg
CO₂ total : 46 vol %
- la R.A. à 52 vol % dans la matinée, puis à 39 vol . à 16 heures;
- la baisse de l'azotémie : 0,40 g/l, avec augmentation de la natrémie (137 mEq).

Traitement :

Perfusions :

1500 pl Glucosé à 100 ‰

500 ml de Trophysan simple

500 ml de S. Bicarbonaté à 14 ‰

Unsiline : 160 unités

On continue l'Assistance Respiratoire .

Le 1.3.62

1) Au point de vue du Diabète, l'état est stationnaire Glycémie : 2,20 g/l à 9 heures

4,10 g/l à 17 h 30

3,20 g/l à 22 heures

(recevra 220 unités d'Insuline ordinaire dans les 24 heures, du 1.3 au 2.3 à 12 heures)

R.A. : 36 vol % à 9 heures

43 vol % dans l'après midi

pH sanguin : 7,35

avec : PCO₂ : 25 mm Hg

et CO₂ total : 32 vol %

2) On a la surprise de trouver des Barbituriques dans le sang et dans les urines à l'état de traces ;

3) Kaliémie : 3,6 mEq dans la matinée

5 mEq à 17 h 30

Le 2.3.63

Cliniquement :

L'amélioration est très progressive; la malade est très encombrée; les aspirations trachéales ramènent des mucosités très épaisses et abondantes.

La diurèse reste satisfaisante (voisine de 2 litres par 24 heures, d'urines très sales).

On note l'apparition d'oedème des membres et des régions déclives.

Au point de vue biologique, la dose quotidienne d'Insuline étant de 200 unités, on note que :

La glycémie passe de 3 g/l le matin, à 1,70 g l'après-midi.

La kaliémie est de 4,4 mEq ;

La R.A., de 41 vol % le matin, de 51 vol % à 18 heures

le pH sanguin, de 7,38 avec

pCO₂ : 28 mm Hg

CO₂ total : 38 vol %

Les barbituriques dans le sang atteignent 50 γ /ml, et dans les urines, 120 γ /ml.

Au point de vue respiratoire, le changement de la canule de trachéotomie provoque un début d'asphyxie ; la ventilation spontanée est médiocre, mais

.../...

la malade lutte contre l'Engström, ce qui oblige à une curarisation légère (25 mg de d-tub. curarine).

Néanmoins, dans la soirée (22 heures), l'arrêt de l'assistance respiratoire est possible.

Le 5.3.62.

1) La malade sort très lentement du coma, à une date plus tardive qu'aurait pu le laisser penser le chiffre initial de barbiturémie.

L'acidose métabolique a peut-être retardé l'élimination du Phéno-barbital. Il est remarquable en tout cas, que pendant 3 jours, les dosages n'en ont pas trouvé dans le sang, et que leur réapparition progressive, a coïncidé avec une élévation du pH.

2) Au point de vue respiratoire, l'amélioration est considérable :

- Ventilation spontanée normale ;
- hyperventilation inutile.

On arrête donc, ce jour, l'assistance respiratoire par l'Engström. On apprend seulement à ce moment de l'évolution, que la malade serait une allergique sans antécédents d'Asthme ; ce qui peut expliquer, en partie, l'abondance des sécrétions bronchiques, difficiles à aspirer du fait de leur volume important. Cet encombrement fut parfois catastrophique, tant du point de vue de l'apport d'Oxygène que de la tension artérielle.

L'apnée brutale, qui survint le lendemain de l'admission de la malade, trouve probablement son origine dans l'acidose plasmatique importante, avec hypokaliémie ;

Cette acidose était mixte :

- d'origine métabolique, la dose d'Insuline quotidienne étant bien trop faible ;
- et d'origine respiratoire, par hypercapnie, du fait de l'encombrement trachéobronchique cliniquement latent.

Il est possible enfin, qu'un spasme trachéal se soit surajouté : l'examen ORL montra un oedème trachéal, contre lequel on lutta par l'administration de sympathomimétiques. Il est à noter que des épisodes de dyspnée asthmatiforme ont été observés pendant l'évolution du coma.

3) Au point de vue du Diabète sucré, la reprise de la conscience permet le 5.3, le passage d'une sonde gastrique et l'alimentation per os.

C'est alors le début d'une réadaptation de la dose quotidienne d'Insuline, que l'on fait par voie Intramusculaire.

A noter que l'institution d'un traitement cortisonique contre le facteur bronchique, ne semble pas aggraver le diabète.

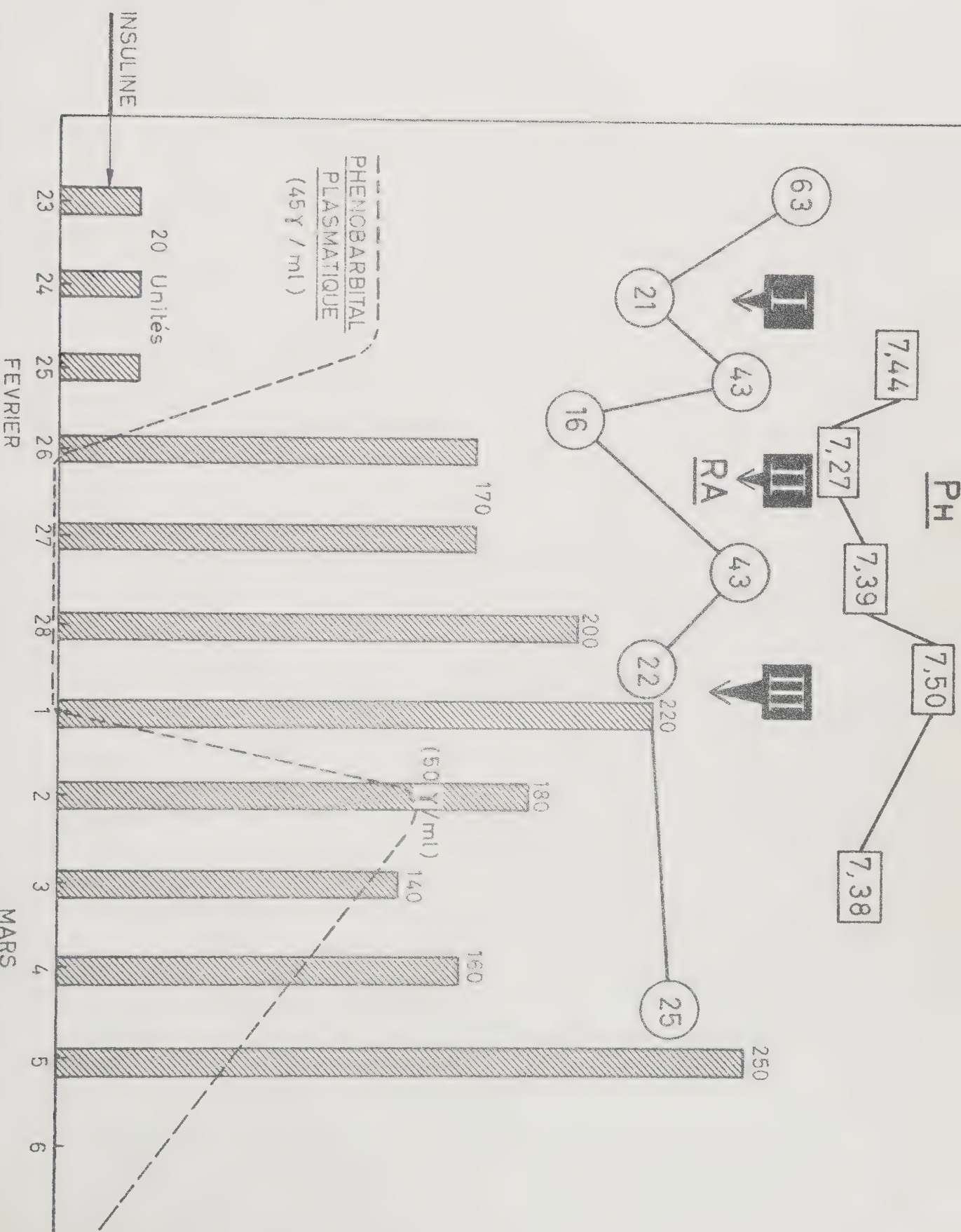
- d'abord, des taux progressivement décroissants ; ce qui permettait de penser que l'évolution du coma barbiturique serait courte et sans gravité, compte tenu du diabète ;

- effectivement, il n'y avait plus de phénobarbital dans le sang au 4^{ème} jour de l'évolution ; et l'élimination urinaire avait suivi une courbe prévisible; pourtant, le coma restait profond, avec des troubles respiratoires importants.

- La surprise fut de constater la réapparition du Phénobarbital dans le sang au 7^{ème} jour, et la prolongation anormale de la durée du coma, que les dosages sanguins ne laissaient pas prévoir.

Donc, malgré la thérapeutique d'alcalinisation par perfusions I.V. et surtout hyperventilation, l'élimination du Phénobarbital a été probablement empêchée ou gênée par l'Acidose diabétique.

 **weight**
  **nc100**
  **growing**
  **spread**
  **harvest**
  **moving**
  **explore**
  **z-corn**
  **average**



CONCLUSION

C'est à propos d'une méthode spectrographique de dosage des barbituriques dans les liquides biologiques de l'organisme humain (sang, urines essentiellement) que nous avons été amenés à l'étude de 312 dossiers d'Intoxication Aiguë par les dérivés de la malonylurée, intoxications qui ont été traitées au Centre Antipoisons de l'Hôpital Fernand-Widal, Centre dirigé, dans le cadre de la Chaire de Clinique Toxicologique, par notre Maître, Monsieur le Professeur Michel GAULTIER.

Cette méthode de dosage a été mise au point il y a deux ans environ. Elle comprend trois étapes :

1) une extraction qualitative, qui permet au médecin-Réanimateur de connaître la nature chimique du toxique ingéré et de redresser certaines erreurs de diagnostic clinique ;

2) un dosage des barbituriques, à partir d'un prélèvement de sang surtout et d'un échantillon d'urine ;

3) le troisième temps est l'identification du dérivé de l'Acide barbiturique en cause, selon la structure chimique de sa molécule, et selon son mode d'action, lente et prolongée comme celle du Gardénal ; ou plus courte et plus rapide, comme celle du Sécobarbital.

En Médecine Légale et en Toxicologie Expérimentale, les méthodes de dosage sont bien précisées, et permettent, de l'avis général, une identification sans risques d'erreur. Mais, l'inconvénient de ces méthodes est leur longueur, et, en Toxicologie Clinique d'urgence, il importe peu d'obtenir un résultat parfait, si c'est au prix d'une attente de 48 heures ou plus. Par contre, un dosage susceptible de fournir un résultat interprétable en moins de deux heures, même au prix d'une imprécision atteignant, en plus ou en moins, 15 %, doit être considéré comme intéressant. Il en est ainsi du dosage des barbituriques selon la méthode de BOURDON (Chef de la pharmacie de l'Hôpital Fernand-Widal) et de YOUNGER. Nous en avons rappelé brièvement la méthode.

Depuis deux ans, le dosage des barbituriques a été pratiqué dans tous les cas d'Intoxications ayant provoqué un coma, avec ou sans complications cardiovasculaires ou respiratoires, chaque fois que l'anamnèse et l'examen clinique faisaient soupçonner l'ingestion de barbituriques isolément ou en association avec un autre toxique, ce qui est fréquent et justifie pleinement le dépistage primaire fait avant le dosage proprement dit des barbituriques.

Sur le plan du diagnostic positif de l'intoxication et de la nature du toxique ingéré, le dosage à partir du prélèvement de sang, veineux ou artériel, dès l'admission de l'Intoxiqué au Centre de traitement et en même temps que les

soins urgents de réanimation lui sont donnés, ce dosage est indispensable, car il apporte la preuve de l'Intoxication. Quotidiennement, sont admis des comas cliniquement peu typiques, dus à l'association de deux ou plusieurs toxiques, et qui posent au Clinicien de difficiles problèmes diagnostiques. Le dosage des barbituriques dans le sang s'introduit donc comme un examen de routine.

La nécessité d'un dosage régulier, quotidien ou même biquotidien, du taux des barbituriques dans le sang et les urines nous apparaît comme évidente au cours de l'évolution d'un coma barbiturique, pour suivre les effets de l'alcalinisation plasmatique et l'élimination urinaire du toxique. Les résultats cliniques confirment les résultats expérimentaux issus des remarquables travaux de MOLLARET et MONSALLIER, qui ont précisé la destinée du Phénobarbital introduit par voie intra-veineuse chez le chien néphrectomisé.

Les résultats des dosages de barbituriques, en Toxicologie Clinique, mettent en valeur les effets de l'Alcalinisation plasmatique et urinaire, provoquée par les perfusions de sérum bicarbonaté isotonique (14 g %), ou par l'assistance respiratoire en hyperventilation. Cet état d'Alcalose, métabolique ou respiratoire, favorise l'élimination urinaire des barbituriques, et raccourcit donc la durée des comas. On peut dire, schématiquement, que le réveil d'un sujet traité par alcalinisation se produit au bout de 24 heures après absorption de 2 g de Phénobarbital, au bout de 48 heures après absorption de 3 ou 4 grammes.

En fait, les variations individuelles sont fréquentes, comme le montrent les tableaux récapitulatifs, comparant, à propos des intoxications par chaque dérivé barbiturique, la durée des comas en fonction de la dose ingérée et du taux sanguin des barbituriques. Bien entendu, seul le taux de barbiturémie nous semble représenter une donnée précise ; la dose ingérée ne peut être connue que par l'entourage ou par l'intoxiqué lui-même, au réveil, en tenant compte de son état psychique et de son désir de dissimulation.

Il nous paraît certain que l'on observe plus fréquemment des empoisonnements massifs avec le Phénobarbital ou avec le Butobarbital, qu'avec le Sécobarbital ou le Nembutal. C'est peut-être la conséquence de l'effet hypnotique rapide obtenu avec ces dérivés, qui empêche la poursuite de la tentative de suicide.

Nous avons constaté aussi la plus grande fréquence des complications cardiovasculaires et respiratoires dans les Intoxications par les Barbituriques à action rapide, et ceci pour des taux sanguins égaux ou inférieurs aux taux dosés dans les intoxications par le Phénobarbital. L'empoisonnement au Gardénal est le plus souvent le fait de neurotoniques, d'Epileptiques, de sujets accoutumés au Phénobarbital ; la dose ingérée sera donc volontiers plus forte, et le réveil se produira avec un taux sanguin encore très élevé. La notion d'accoutumance aux Barbituriques nous semble importante pour expliquer certaines contradictions, certaines discordances observées. Une autre conclusion qui découle de ces faits est l'importance qu'il y a pour le Médecin-Réanimateur, à connaître les antécédents pathologiques du sujet, à identifier le barbiturique en cause et à demander le dosage quantitatif du barbiturique contenu dans le sang.

.../...

Des résultats de cette enquête toxicologique complète dépendra, en partie, l'orientation du traitement :

- soit vers une Réanimation de longue durée;
- soit au contraire, vers une action plus limitée, tendant seulement à passer le cap des premières 24 ou 48 heures, mais en surveillant très soigneusement : Tension Artérielle et Pouls ;
Respiration ;
et Diurèse.

Le plus souvent, l'association d'une autre intoxication au Coma Barbiturique aggrave le pronostic et est à l'origine de difficultés thérapeutiques. Parmi les associations toxiques, les empoisonnements par l'Optalidon méritent une mention particulière ; nous en avons rapporté 3 observations cliniques. Nous avons conclu :

1) à la grande toxicité pour le parenchyme rénal de l'Aminophénazone, l'un des constituants de l'Optalidon, avec le Phénobarbital et la Caféine ;

2) et à l'utilité de l'épuration extra-rénale dans de telles intoxications ; le taux de l'Azotémie y est anormalement élevé, ce qui n'est pas habituel dans les Intoxications Barbituriques Aiguës. L'épuration extra-rénale nous paraît avoir deux indications principales dans le cadre des Intoxications par les barbituriques :

- outre les Intoxications importantes par l'Optalidon ;

- les ingestions massives de barbituriques chez les sujets âgés, aux fonctions rénales insuffisantes, ou chez les sujets porteurs d'une affection rénale chronique qui fait craindre une mauvaise élimination des barbituriques.

Au total, le dosage des barbituriques, précédé d'un dépistage primaire des associations toxiques éventuelles, nous semble être indispensable en Toxicologie Clinique, aussi indispensable que le dosage de l'azotémie et de l'urée urinaire en cas d'insuffisance rénale. Les réactions colorimétriques, comme la réaction de W.PARRI, sont insuffisantes ; quant aux méthodes toxicologiques analogues à celle de STAS-OTTO, elles permettent aussi la détection et le dosage des barbituriques, mais seulement lorsque la mort a fait son oeuvre.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
GAULTIER

Vu et Permis d'imprimer.
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

- 1) ACHARD C., MOUZON et BLOCH.
Empoisonnements barbituriques
Bul. Acad. de Méd., 1925, 732-739.
- 2) ACHARD C.
Empoisonnements barbituriques
Jour. de Méd. et Clin. prat. 25 avril 1929.
- 3) BACHMANN S.
Intoxication par les Barbituriques. Description Clinique et Traitement
Sc. Méd. prat. 1er mars 1934.
- 4) BOURDON et YOUNGER
Annales de Biol. Clin. 19,131 (1961).
- 5) PARRI W.
Boll. Chim. Farm., 1924, 63, 401.
- 6) PAGET M. et DESODT Ch.
J.P.C., 1933, 18, 207.
- 7) HERWICK
Arch. Intern. de Pharmacol. 1923, 45, 160.
- 8) PESEZ
J.P.C. 1938, 28, 69.
- 9) LACHAUX M.
Thèse Pharmacie, Paris, 1958.
- 10) GRIFFON H., LE BRETON R.
Ann. Pharm. Fr., Juillet-août 1947, N° 7.
- 11) GAULTIER M., BOURDON, FOURNIER Et., GERVAIS P. et FEGE :
Dosages des Barbituriques en Toxicologie Clinique
La Revue Lyonnaise de Médecine, mars 1962, numéro spécial, 435-443.
- 12) BROUGHTON
Bioch. J., 63, 207 (1956)
- 13) BORN
Bioch. J., 44, 501 (1949)

- 14) PUCHER P.G.W.
The quantitative distribution of Veronal in the organs in a case of Veronal poisoning.
Bull. Buffalo Gen. Hosp. 3, 70, 1925.
- 15) MOLLARET P., MONSALLIER J.F., POCIDALO J.J., RAPIN M.
Etudes sur l'Intoxication Barbiturique Aiguë; action du pH plasmatique sur la répartition du phénobarbital dans l'organisme du chien néphrectomisé.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1959, 4, 6.
- 16) BROOKS M.M.
Studies on permeability with reference to acids, alkalies, bicarbonates and arsenic.
Carnegie Institute Washington, Year Book, 1924, 22.
- 17) BROOKS M.M.
The effect of varying the internal and external pH of Valonia upon penetration of Arsenic.
Proc. Soc. Exp. Biol. Méd., 1924, 22, 48.
- 18) CLOES G.H.A., KELTCH A.K. et KRAHL M.E.
Extracellular and intracellular hydrogen ion concentration, in relation to anesthetic effects of barbituric acid derivatives.
J. Pharmacol. Exper. Therap., 1940, 68, 312.
- 19) JACOB M.H.
Some aspects of cell permeability to weak electrolytes.
Cold Spring Harborn, Symposia on quantitative biology, 1940, 8, 30.
- 20) OSTERHOUT W.S.V. et Coll.
The penetration of CO₂ into living protoplasma.
J. Gen. Physiol., 1925, 9, 255.
- 21) OSTERHOUT W.J.V. et Coll.
Dissimilarity of inner and outer protoplasmic surfaces in Valonia.
J. Gen. Physiol., 1927, 11, 193.
- 22) WADDEL et BUTTLER T.C.
The distribution and excretion of Phenobarbital.
J. Clin. Investig., 1957, 36, N° 8, 1217-1226.
- 23) RICHAUD A. et HAZARD R.
Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie
Paris, Masson, 1943, in 8°, VI, 1357 p.
- 24) LE LOUP
Les accidents dus aux Barbituriques.
Thèse Paris, 1934.

